

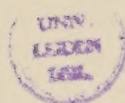
DARSTELLUNG VON IMIDAZOLINEN
DIREKT VERKNÜPFTER HETEROZYKLEN,
INSBESONDERE UNTER VERWENDUNG
VOM P_4S_{10} -TETRAPYRIDIN-KOMPLEX

von

Bernhard Schäfer

aus Kirchenthumbach/Opf.

Diss. Erlangen
1983



DARSTELLUNG VON IMIDAZOLINEN
DIREKT VERKNÜPFTER HETEROZYKLEN,
INSBESONDERE UNTER VERWENDUNG
VOM P_4S_{10} -TETRAPYRIDIN-KOMPLEX

Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen - Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Bernhard Schäfer

aus Kirchenthumbach/Opf.

Als Dissertation genehmigt von den
Naturwissenschaftlichen Fakultäten der Universität
Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.83

Vorsitzender der

Promotionskommission : Professor Dr. K. Jacobs

Erstberichterstatte r : Professor Dr. O. Dann

Zweitberichterstatte r : Professor Dr. H. Hofmann

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 1981 bis Juni 1983 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. Dann, danke ich recht herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit und seine mir stets gewährte Unterstützung bei ihrer Durchführung.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546208_0039

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Zusammenfassung	1
 1. <u>T h e o r e t i s c h e r T e i l</u>	 3
1.1 Ausgangspunkt und Zielsetzung der Arbeit	3
1.1.1 Hemmstoffe der Synthese von Nucleinsäuren	3
1.1.2 Biologische Wirksamkeit großflächiger, bis- kationischer Moleküle	6
 2. <u>C h e m i s c h - t h e o r e t i s c h e r</u> <u>T e i l</u>	 9
2.1 Überleitung	9
2.2 Diimidazoline von direkt mit dem Benzofuran ver- knüpften Indolen (Formelschema 1)	9
2.3 Diimidazoline von direkt mit Benzofuran sowie In- dol verknüpften Benzimidazolen (Formelschemen 2 und 3)	13
2.4 2-Phenylindole (Formelschema 4)	19
2.5 Diskussion zur Anwendbarkeit der " S ö d e r - Methode "	22
2.6 Versuch der Einführung einer Aminogruppe in das Diimidazolin des 2,6-verknüpften Biindols (For- melschema 5)	23
2.7 1,2-Bis(2-benzofuranyl)-ethylene und -ethane (Formelschema 6)	25
2.8 3-Amino-6-(2-imidazolin-2-yl)-2-[4-(2-imidazolin- 2-yl)-phenyl]-indol-trihydrochlorid (Formel- schema 7)	28
2.9 UV-Absorptions- und Fluoreszenzspektren	30

2.10	Massenspektren	36
2.11	DNA-Bindung	37
3.	<u>Experimenteller Teil</u>	38
3.1	Allgemeine Angaben zu präparativen Methoden ...	38
3.2	Angaben zu Methoden, die der analytischen Charakterisierung der Substanzen dienen	40
3.3	Diimidazoline von direkt mit dem Benzofuran verknüpften Indolen	42
	5-Cyanbenzofuran-2-carbonsäureisopropylester (1)	42
	5-Formylbenzofuran-2-carbonsäureisopropylester (2)	43
	5-(4-Cyan-2-nitrostyryl)-benzofuran-2-carbonsäureisopropylester (3)	44
	6-Cyan-2-[(2-isopropoxyloxycarbonyl)-benzofuran-5-yl]-indol (4a)	45
	2-[(2-Carbamoyl)-benzofuran-5-yl]-6-cyanindol (4b)	46
	6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[2-(2-imidazolin-2-yl)-benzofuran-5-yl]-indol-dihydrochlorid (5)	47
	6-Formyl-2-[(2-isopropoxyloxycarbonyl)-benzofuran-5-yl]-indol (6)	50
	6-(4-Cyan-2-nitrostyryl)-2-[(2-isopropoxyloxycarbonyl)-benzofuran-5-yl]-indol (7)	51
	6-(6-Cyan-2-indolyl)-2-[(2-isopropoxyloxycarbonyl)-benzofuran-5-yl]-indol (8)	52
	2-[2-(2-Imidazolin-2-yl)-benzofuran-5-yl]-6-[6-(2-imidazolin-2-yl)-2-indolyl]-indol-dihydrochlorid (9)	53

3.4	Diimidazoline von direkt mit Benzofuran sowie Indol verknüpften Benzimidazolen	54
	5-Cyan-2-(2-imidazolin-2-yl)-benzofuran (10) ..	54
	5-Cyan-2-[(2-methoxycarbonyl)-benzofuran-5-yl]-benzimidazol (11a)	57
	2-[(2-Carbamoyl)-benzofuran-5-yl]-5-cyan-benzimidazol (11b)	58
	5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[2-(2-imidazolin-2-yl)-benzofuran-5-yl]-benzimidazol-trihydrochlorid (12)	59
	6-Cyan-2-(2-imidazolin-2-yl)-indol (13)	63
	5-Cyan-2-[(2-methoxycarbonyl)-6-indolyl]-benzimidazol (14)	64
	5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[2-(2-imidazolin-2-yl)-6-indolyl]-benzimidazol-trihydrochlorid (15) ..	65
	5-[5-(2-Imidazolin-2-yl)-benzimidazol-2-yl]-2-[2-(2-imidazolin-2-yl)-6-indolyl]-benzimidazol-tetrahydrochlorid (16)	68
3.5	Derivate des 2-Phenylindols	69
	4-Formylbenzamid (17)	69
	4-(4-Cyan-2-nitrostyryl)-benzamid (18)	70
	4-Formylbenzoesäuremethylester	71
	2-(4-Carbamoylphenyl)-6-cyanindol (19)	72
	6-Cyan-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)-phenyl]-indol (20)	74
	6-Formyl-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)-phenyl]-indol (21)	75
	6-Formyl-2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-indol (22)	76
	6-(4-Cyan-2-nitrostyryl)-2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-indol (23)	77
	6-(6-Cyan-2-indolyl)-2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-indol (24)	77
	6-[6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-indolyl]-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)-phenyl]-indol-dihydrochlorid (25)	78

3.6	3-Acetaminoindole	80
	3-Acetamino-6-formylindol-2-carbonsäuremethylester (26)	80
	3-Acetamino-6-(4-cyan-2-nitrostyryl)-indol-2-carbonsäuremethylester (27)	82
	3-Acetamino-6-(6-cyan-2-indolyl)-indol-2-carbonsäuremethylester (28)	83
	3-Acetamino-6-(6-cyan-2-indolyl)-indol-2-carbonsäureamid (29)	84
3.7	1,2-Bis(2-benzofuranyl)-ethylene und -ethane ..	85
	1,2-Bis(5-cyan-2-benzofuranyl)-ethylen (30) ...	85
	1,2-Bis(5-cyan-2-benzofuranyl)-ethan	86
	1,2-Bis(5-amidino-2-benzofuranyl)-ethan-diacetaturat (31)	87
	1,2-Bis[5-(2-imidazolin-2-yl)-2-benzofuranyl]-ethan-dihydrochlorid (32)	88
	E-1,2-Bis(5-carbethoxyimino-2-benzofuranyl)-ethylen (33)	89
	E-1,2-Bis(5-amidino-2-benzofuranyl)-ethylen-diacetaturat (34)	91
3.8	Diimidazolin des 3-Amino-2-phenylindols	92
	6-Cyan-2-(4-cyanphenyl)-3-nitroindol	92
	3-Amino-6-(2-imidazolin-2-yl)-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)-phenyl]-indol-trihydrochlorid (35)	93
	Literaturverzeichnis	96
	Lebenslauf	107

Z u s a m m e n f a s s u n g

5-Formylbenzofuran-2-carbonsäureisopropylester (2) wurde über 5-Cyanbenzofuran-2-carbonsäureisopropylester (1) aus 5-Cyanbenzofuran-2-carbonsäuremethylester ⁴⁰⁾ dargestellt und konnte mit 4-Methyl-3-nitrobenzonitril zum Stilbenderivat 3 kondensiert werden, welches mit Triethylphosphit zu 4a ringgeschlossen wurde. Wiederholung der Reaktionsfolge führte zu $4a \rightarrow 6 \rightarrow 7 \rightarrow 8$. Aus 4a und 8 entstanden die Diimidazoline 5 und 9.

Aus 5-Cyanbenzofuran-2-carbonsäureamid ²⁷⁾ ließ sich mit Hilfe des P_4S_{10} -Tetrapyridin-Komplexes unter Beigabe von Acetonitril über das Carbonsäurethioamid als Zwischenstufe mit Ethylendiamin das 5-Cyan-2-(2-imidazolin-2-yl)-benzofuran (10) bereiten. Ebenso entstand aus 6-Cyanindol-2-carbonsäureamid ²⁰⁾ das 6-Cyan-2-(2-imidazolin-2-yl)-indol (13). Durch Kondensation der aus 10 sowie 13 zugänglichen Imidoester mit 2-(3,4-Diaminophenyl)-2-imidazolin bzw. 2-(3,4-Diaminophenyl)-6-(2-imidazolin-2-yl)-benzimidazol erhielt man die Hydrochloride 12, 15 und 16.

Der auf dem Weg $22 \rightarrow 23 \rightarrow 24$ dargestellte Methylester diene als neues Ausgangsmaterial für das Diimidazolin 25.

Das sterisch gehinderte Säureamid 29 ließ sich mit dem P_4S_{10} -Tetrapyridin-Komplex nicht umsetzen.

Das Z-1,2-Bis(5-cyan-2-benzofuranyl)-ethylen (Z-30) lagerte sich bereits bei der P i n n e r - Reaktion durch Chlorwasserstoff in den E-Diimidoester 33 um, der auch aus dem E-Dinitril (E-30) entstand.



Das 3-Amino-6-(2-imidazolin-2-yl)-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)-phenyl]-indol-trihydrochlorid (35) wurde durch Hydrierung mit Raney-Nickel in Methanol aus der 3-Nitroverbindung gut zugänglich.

1. Theoretischer Teil

1.1 Ausgangspunkt und Zielsetzung der Arbeit

1.1.1 Hemmstoffe der Synthese von Nucleinsäuren

Die Hemmung der Nucleinsäuresynthese ist als ein Grund für die antibiotische Wirksamkeit vieler natürlicher wie künstlich hergestellter Pharmaka bekannt ¹⁾, wobei man verschiedene Arten von Wechselwirkungen kennt. Eine grobe Einteilung läßt sich nach ¹⁾ anhand von drei Gesichtspunkten vornehmen:

Die erste Gruppe beinhaltet Verbindungen, die die Nucleinsäuresynthese bereits auf der Vorstufe der Nucleotide hemmen; ein Beispiel hierfür ist das 6-Mercaptopurin ³⁾, das die Umwandlung der Nucleotide ineinander blockiert. Ganz allgemein werden Stoffe aus dieser Gruppe als Antimetabolite bezeichnet.

In die zweite Gruppe können Substanzen eingeordnet werden, die für die Nucleinsäuresynthese notwendige Enzyme hemmen, wobei als Angriffsorte die RNA-Synthese, wie bei Amanitin ¹⁵⁾, oder die DNA-Synthese, wie bei der Nalidixinsäure ¹⁾, in Frage kommen.

Als für meine Arbeiten am bedeutsamsten erweist sich die dritte Gruppe von Hemmstoffen der Nucleinsäuresynthese; hierzu zählen Substanzen, die direkt an DNA binden, wobei sich weitere Gliederungsmöglichkeiten bezüglich der Bindungsart, sowie des Ortes der Bindung ergeben ¹⁾. Als chemisch besonders reaktive Substanzen sind die sogenannten Alkylantien, wie N-Methyl-Lost ²⁾, in der Lage, kovalente Bindungen mit Nucleinsäuren einzugehen. Die dadurch bewirkte Störung der Reduplikation soll das schnell proliferierende Gewebe bestimmter Tumorerarten im Wachstum behindern. Bei den nicht kovalent binden-

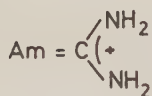
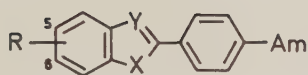
den Substanzen unterscheidet man weiter zwischen interkalierenden ⁸⁾ Verbindungen, die sich wie Ethidium ¹⁾ zwischen die Basenpaare der DNA einlagern, und nicht interkalierenden Stoffen; für letztere wird in vielen Fällen als Ort der Anlagerung die große oder kleine Helixrille der DNA angesehen ⁸⁾ .

Das von M i n e t ⁶⁾ und K o l b ⁷⁾ benützte DNA-Bindungsmodell nach M ü l l e r ⁴⁾ ⁵⁾ liefert für die zu untersuchen, nicht interkalierenden Verbindungen eine Einteilung nach DNA-Bindungsaffinität und AT-Spezifität ⁸⁾; als interessant hinsichtlich dieser Kriterien haben sich insbesondere bis-kationische Strukturtypen erwiesen.

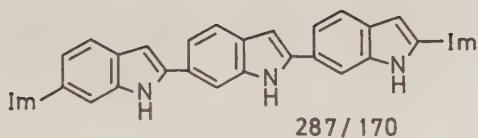
Die 2-Phenyl-substituierten Heterozyklen Indol ⁹⁾, Benzofuran ⁹⁾, Benzimidazol ¹⁰⁾ ¹¹⁾ und Benzo(b)thiophen ¹²⁾ mit zwei kationischen Flanken - hier als Diamidine - sind alle bekannt und können somit zum Vergleich herangezogen werden (I - IV). Wie sich gezeigt hat, finden sich keine Unterschiede in der Art der Außenbindung an DNA, jedoch treten graduelle Unterschiede in der Bindungsaffinität auf. Nach K o l b ⁷⁾ läßt sich für die entsprechenden, substituierten Heterosysteme folgende Abfolge in der DNA-Bindungsaffinität festlegen: Indol > Benzimidazol > Benzofuran, Benzo(b)thiophen

Das Indol zeigt sich hier den anderen Heterozyklen überlegen. Somit erweist sich das von H o l z h e i d ¹⁴⁾ synthetisierte Triindol-Diimidazolin 287/170 (V) als herausragend in Bezug auf DNA-Affinität ⁷⁾, so daß man für das Molekül ausgeprägte biologische Eigenschaften zu erwarten hat, sofern es an den Wirkort gelangt. Zur Anwendung ist das Molekül bereits in der Fluoreszenzfärbetechnik gelangt, die unter G r o s s - g e b a u e r ¹⁹⁾, S c h n e d l ¹⁶⁾ ¹⁷⁾ sowie S c h w e i - z e r ¹⁸⁾ zu einer praktikablen Methode geworden ist. Für das von R u f f ²⁰⁾ erstmals dargestellte Diimidazolin des 2-Phenyl-

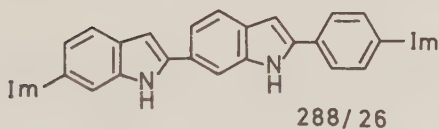
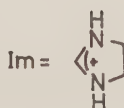
FORMELÜBERSICHT



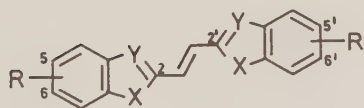
	X	Y	R
I	NH	CH	6 - Am
II	O	CH	5 - Am
III	NH	N	5 - Am
IV	S	CH	6 - Am



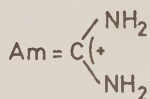
V



VI



	X	Y	R
VII	O	CH	5,5' - Am
VIII	NH	CH	6,6' - Am
IX	NH	N	6,6' - Am



biindols 288/26 (VI) lassen sich ähnliche Aussagen treffen; beide Moleküle sind von relativ großer Lipophilie ⁷⁾. Hinsichtlich der Gewebegängigkeit gelangt man mit derart großflächigen Molekülen in den Grenzbereich. Die beiden genannten Verbindungen können mit Hilfe von DMSO noch ins Zellinnere transportiert werden; verlängert man das Triindol um einen weiteren Indolbaustein ¹⁴⁾, so ist dies nicht mehr möglich ²¹⁾. Die genannten Tatsachen sollten zum Anstoß dienen, weitere, direkt aneinander kondensierte Heterozyklen mit zwei kationischen Flanken zu schaffen, um bei Ersatz des Indol-systems durch das Benzofuran oder das Benzimidazol, mithin auch durch den Phenylring, Variationen zu schaffen. Ein gewisser Abfall in der DNA-Bindungsfähigkeit sollte durch Vorteile, wie etwa bessere Wasserlöslichkeit, bessere Gewebegängigkeit, unter Umständen auch geringere Toxizität aufgewogen werden.

1.1.2 Biologische Wirksamkeit großflächiger, biskationischer Moleküle

Die biologische Wirksamkeit großflächiger, biskationischer Verbindungen ist von verschiedenen Autoren untersucht worden; D e C l e r q ²²⁾ hat für Diamidine und Diimidazoline aus dieser Strukturklasse eine ausgeprägte Hemmung der DNA-Polymerase des Moloney-Leukämie-Virus bei Mäusen nachgewiesen. Des weiteren sollen auch die Testergebnisse des NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) Erwähnung finden, welches seit Jahren Verbindungen auf ihre antileukämische Wirkung hin im Mäuseversuch mit den Leukämie-Stämmen L 1210 und P 388 prüft ²⁵⁾. Eine vergleichende Betrachtung findet sich bei G l u t h ²⁶⁾. Um die eingeschränkte Wasserlöslichkeit der größerflächigen Moleküle - sie liegt im Bereich von 0,01 - 1 % - zu erhöhen, bietet sich vor allem die Einführung einer Aminogruppe ins Molekül an ^{27) 28)}. Die Bindung an DNA wird dadurch kaum ver-

ändert ⁷⁾, jedoch bietet sich durch die Aminogruppe eine gesteigerte Verstoffwechselungsmöglichkeit. Die meist gut wasserlöslichen 3-Amino-indol- und -benzofuran-Derivate ²⁷⁾ ²⁸⁾ können auch bezüglich der Fluoreszenzmarkierung von Interesse sein, da die Aminogruppe einen starken bathochromen Effekt ausübt; so ändert sich die Fluoreszenz des blau fluoreszierenden "DIPI", 6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)-phenyl]-indol ³⁰⁾, durch die Einführung einer 3-Aminogruppe nach gelb (35). Allerdings ist die Intensität der gelben Fluoreszenz doch stark abgeschwächt.

Einen weiteren interessanten Molekültyp stellen die vinylverbrückten Heterozyklen dar. Das von B e r g e n ²⁹⁾ synthetisierte E-1,2-Bis(5-amidino-2-benzofuranyl)-ethylen-dihydrochlorid 150/129 (VII) hatte im NCI-Screening eine beachtenswerte antileukämische Aktivität gezeigt ²⁵⁾. Durch die Herstellung des Diaceturats nach F u c h s ³⁰⁾, der die Reinheit des Diamidins durch Reinigung der Vorstufe, Diimido-ester-Base, verbesserte, konnte mit dem 150/129-Diaceturat eine 1 %ige Wasserlöslichkeit erreicht werden. Inzwischen sind eine Reihe von derartig vinylverbrückten Heterozyklen bekannt, wie das vinylverbrückte Biindol (VIII) ³¹⁾, Bibenzimidazol (IX) ³²⁾, sowie gemischte Verbindungen ³³⁾; auch Aminogruppen sind in einige der Verbindungen eingeführt worden ²⁷⁾.

In der DNA-Bindungsstudie erweisen sich die über eine Ethylenbrücke in 2,2'-Stellung verbrückten Heterozyklen den in 2,6- und 6,6'-Stellung verknüpften Isomeren deutlich überlegen ¹³⁾. Als Nachteil der Verbindungen mit Ethylenbrücke zeigt sich die Instabilität bei Belichtung; verschiedene Autoren diskutieren bei ähnlich gebauten Substanzen eine Umlagerung der E- in die Z-Form ²⁶⁾ ³⁵⁾ ³⁶⁾, sowie eine Dimerisierung an der Doppelbindung ²⁶⁾ ³⁴⁾.

Schließlich finden Vertreter dieser Substanzklasse in der medizinischen Diagnostik ihre Anwendung zur Sichtbarmachung des retrograden Transports im zentralen Nervensystem ^{38) 39)}. Hydriert man die Ethylengruppe, so gewinnen die genannten Verbindungen ein anderes Wirkprofil. Aus dem antileukämisch wirksamen Diamidin 150/129 (VII) entsteht durch Hydrierung der Doppelbindung ein potenter Hemmstoff der Blutgerinnung ^(31) 23).

2. Chemisch-theoretischer Teil

2.1 Überleitung

Ersetzt man im H o l z h e i d 'schen Triindol 287/170 (V) ¹⁴⁾ das allein in 6-Stellung verknüpfte Indol sowie beim R u f f 'schen 2-Phenyl-biindol 288/26 (VI) ²⁰⁾ den Phenylring durch das Benzofuran, so entsteht ein neues Molekül, das aufgrund des ansonsten analogen Aufbaus vergleichende Betrachtungen über den Stellenwert des Benzofuranringsystems bezüglich der DNA-Bindungs-fähigkeit gestattet.

2.2 Diimidazoline von direkt mit dem Benzofuran verknüpften Indolen (Formelschema 1):

Die bisher am Haus gemachten Erfahrungen ¹⁴⁾ ²⁰⁾ legten es nahe, für die Darstellung des oben erwähnten Moleküls das Benzofuran als Basis zu nehmen, um in 5-Stellung ein 2-verknüpftes Indol anzubauen; die Verlängerung um ein weiteres Indol sollte möglich sein.

Als Ausgangsprodukt wurde von mir der 5-Cyanbenzofuran-2-carbonsäuremethylester ⁴⁰⁾ verwendet, welcher aus 5-Brombenzofuran-2-carbonsäuremethylester ⁴¹⁾ ⁴²⁾ mittels Nitrilaustausch - CuCN in N-Methylpyrrolidon ⁴³⁾ - gut zugänglich war. Die Nitrilgruppe ließ sich nach S t a s k u n und B a c k e b e r g ²⁰⁾ ⁴⁴⁾ zur Formylgruppe ⁴⁵⁾ reduzieren, wodurch die umständlichere S t e p h e n s - Methode ⁴⁶⁾ nicht mehr notwendig war. Erste Schwierigkeiten tauchten für mich bei der anschließenden, durch Piperidin katalysierten Kondensation mit 4-Methyl-3-nitrobenzonitril ⁴⁷⁾ ⁴⁸⁾ nach A s h l e y und H a r r i s ⁴⁹⁾ auf, die von H o l z h e i d ¹⁴⁾ optimiert worden war; der Methylester

in 2-Stellung am Benzofuran wurde bei der Reaktion vollständig zur Säure verseift, was anhand des Massenspektrums und der Löslichkeit des Reaktionsprodukts in 2n NaOH gesichert ist. Die Verseifung konnte auch durch Verringerung der Piperidinmenge nicht verhindert werden. Der von mir zunächst als Ersatz verwendete Ethylester zeigte bei der Reaktion ebenfalls Verseifung, wenn auch in eingeschränktem Maß.

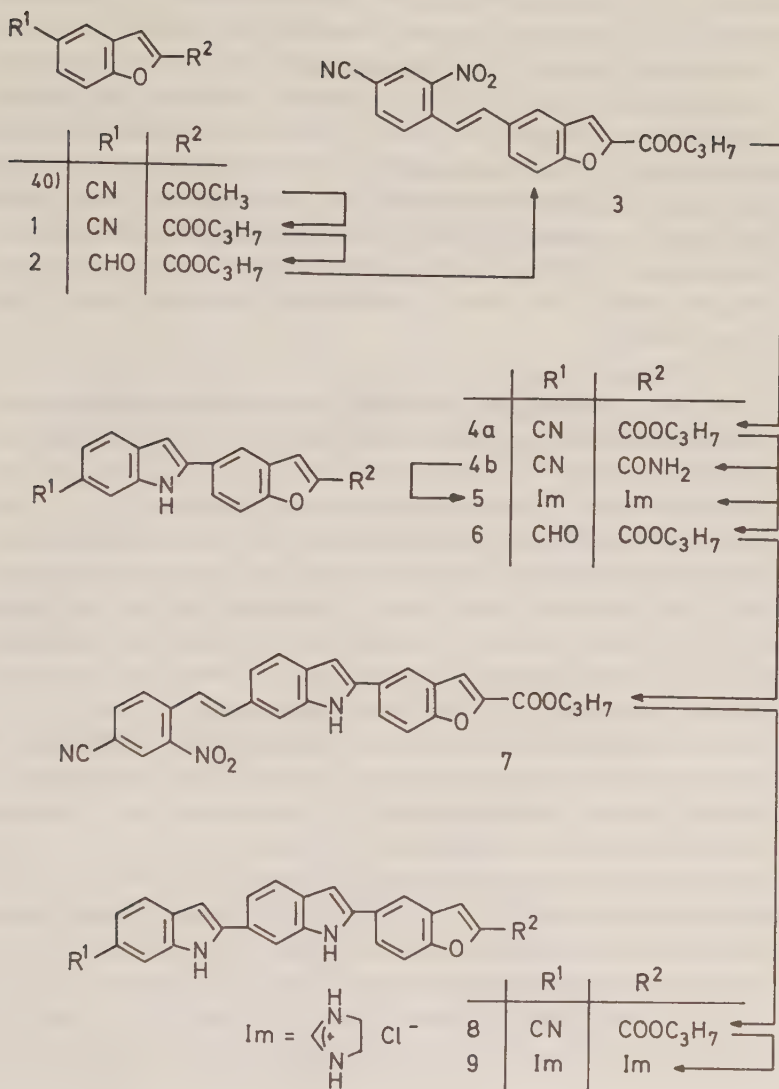
Schließlich konnte ich aus 5-Cyanbenzofuran-2-carbonsäuremethylester in einer durch Na-methylat katalysierten Umesterungsreaktion ⁵⁰⁾ in Isopropanol den entsprechenden Isopropylester herstellen. Nach Reduktion der Nitrilgruppe zum Aldehyd ⁴⁴⁾ gelang die anschließende Piperidinkondensation ⁴⁹⁾ problemlos; der sterisch anspruchsvollere Ester eines sekundären Alkohols wirkt einer Verseifung durch Piperidin wirkungsvoll entgegen ⁵⁰⁾. Wie sich zeigte, wiesen die im weiteren dargestellten Isopropylester gute Kristallisationseigenschaften auf.

Der Ringschluß der Nitrostyrylverbindung 3 zum Indol 4a nach C a d o g a n ⁵³⁾ gelang in verhältnismäßig guten Ausbeuten (ca. 60 %), wobei ich ein Nebenprodukt isolieren konnte, das laut MS um eine $-OC_2H_5$ -Gruppe schwerer ist und das nach S u n d b e r g ⁵²⁾ ein am Indolstickstoff ethoxyliertes Molekül zu sein scheint ⁵⁴⁾; die IR-Daten erhärten diese Ansicht. Durch starke Verlängerung der Reaktionszeit kann sich daraus möglicherweise das freie Indol bilden; andererseits beobachtet man bei langen Reaktionszeiten von 15 Stunden und mehr auch immer am Benzofuran das Auftreten des 2-Carbonsäureethylesters, was sich durch eine Umesterungsreaktion mittels Triethylphosphat erklären läßt ⁵⁴⁾.

Das erhaltene 4a konnte auf verschiedenen Wegen in das Diimidazolin-Dihydrochlorid 5 übergeführt werden.

Zum ersten wurde die Nitrilgruppe in 6-Stellung am Indol nach einem Patent der Fa. W a n d e r ⁵⁵⁾ in DMF/Piperidin mit H_2S in das Thioamid übergeführt. Dieses wurde ohne nähere Charakterisierung in einer Eintopfreaktion zusammen mit der Ester-

FORMELSCHEMA 1



gruppe in 2-Stellung am Benzofuran durch 4-stündiges Kochen in 98 %igem Ethylendiamin in das entsprechende Diimidazolin übergeführt ⁵⁶⁾. Bereits hier konnte ich das Entstehen eines Nebenprodukts nachweisen, das massenspektrometrisch als ein am Benzofuran-C-2 nicht ringgeschlossenes Amid, 6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[2-(N-2-aminoethyl-carbamoyl)-benzofuran-5-yl]-indol-dihydrochlorid, mit einer freien Aminogruppe erkannt wurde ^{vgl. 58)}. Die Diimidazolin-Base konnte durch Umlösen aus DMF vom Nebenprodukt, allerdings unter großen Verlusten, befreit werden. Ein Umfällen des Dihydrochlorids 5 aus Methanol mit Ether brachte kaum einen Reinigungseffekt, da das Nebenprodukt ebenfalls biskationisch vorlag. Auch ein Umlösen des Dihydrochlorids aus Methanol führte nur unter erheblichen Substanzverlusten zum reinen Produkt.

Um im letzten Reaktionsschritt wegen der schwierigen Entfernbarkeit des elementaren Schwefels auf Schwefelverbindungen verzichten zu können, wurde die Nitrilgruppe von 4a in den Imidoester übergeführt ⁵⁷⁾; die Freisetzung der Imidoester-Base nach F u c h s ³⁰⁾ empfiehlt sich zur Reinigung. Bei der beidseitigen Umsetzung mit Ethylendiamin ⁵⁶⁾ zeigte die Estergruppe noch weniger Tendenz zum vollständigen Imidazolinring-schluß als bei der voranstehenden Methode über das Thioamid, worin ich einen Hinweis auf eine Begünstigung des Ringschlusses Ester $\rightarrow$ Imidazolin durch Schwefelwasserstoff zu erblicken glaubte. Selbst bei Umsetzung im Autoklaven bei 150 - 170 °C konnte noch Produkt nachgewiesen werden, das nicht ringgeschlossen war. Bei meinen Versuchen verwendete ich zum Nachweis der freien, primären Aminogruppe auf dem DC 1,2-Naphthochinon-4-sulfonsaures Natrium ^{59) 60)}.

Der Anbau eines weiteren Indolbausteins gelang, wobei die Reaktionsbedingungen ^{44) 49) 53)} wegen der schlechteren Löslichkeit und dem höheren Schmelzpunkt der größeren Moleküle modifiziert werden mußten.

Für die Piperidinkondensation ⁴⁹⁾ 6 $\rightarrow$ 7 empfiehlt sich die Anwendung eines mehrfachen molaren Überschusses an 4-Methyl-

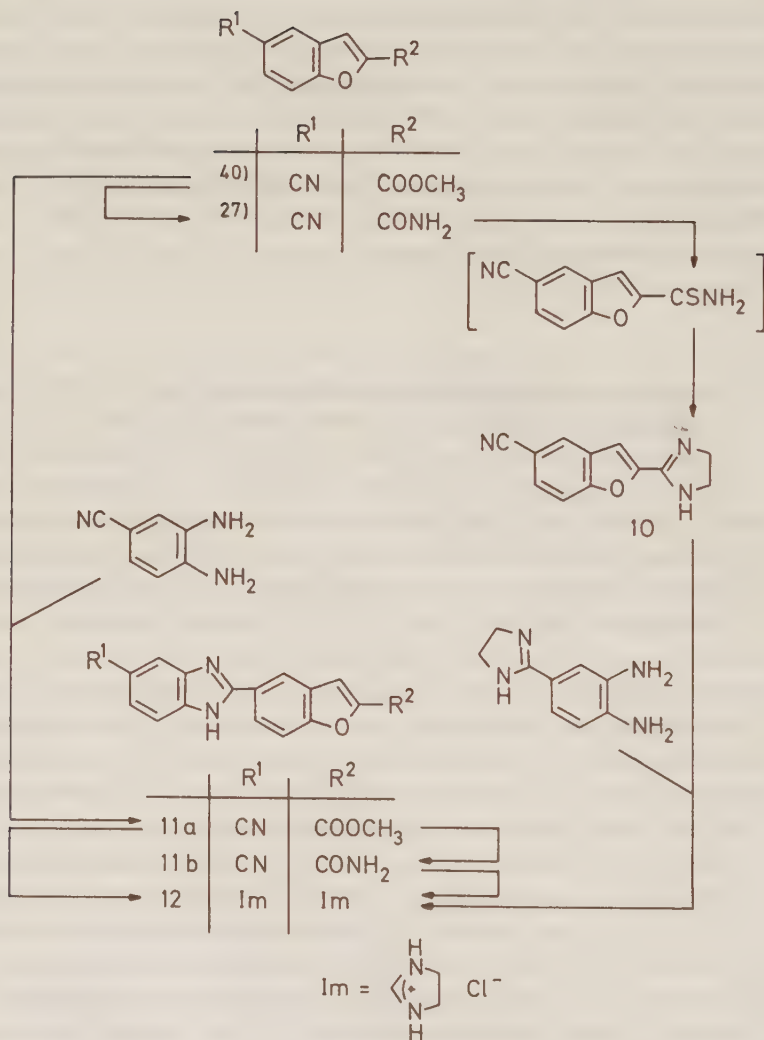
3-nitrobenzonitril, sowie die innige Verreibung der Ausgangsprodukte mit Piperidin, um den Ansatz während der Reaktion bei 100 °C zum Sintern zu bringen. Der nachfolgende Indolringschluß ⁵³⁾ 7→8 erfordert bereits Reaktionszeiten von Tagen. Nachfolgend wurde aus 8 über das Thioamid ⁵⁵⁾ ⁵⁶⁾ das Diimidazolin-Dihydrochlorid 9 dargestellt. Zur Trennung vom ebenfalls entstandenen, offenkettigen Amid mußten ebenso wie bei 5 Substanzverluste in Kauf genommen werden. Eine Verlängerung der Reaktionsdauer mit Ethylendiamin führte zu keiner Verbesserung; Temperatur- bzw. Druckerhöhung begünstigte Nebenreaktionen, die sich auf dem DC am Auftreten weiterer fluoreszierender Flecken äußerten.

2.3 Diimidazoline von direkt mit Benzofuran sowie Indol verknüpften Benzimidazolen (Formelschemen 2 und 3):

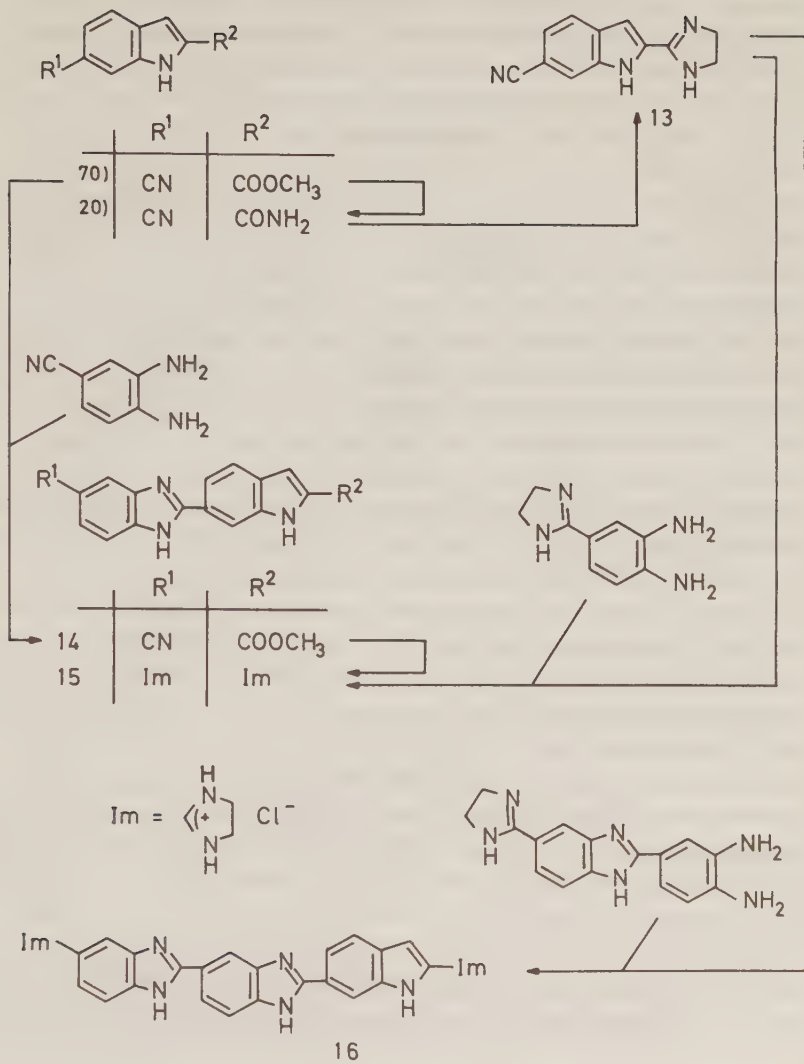
Wie eben beschrieben, erforderte der Aufbau von mehrkernigen Heterozyklen im Fall des Indols mehrere Reaktionsschritte und aufwendige Reinigungsverfahren, so daß der Ersatz durch das Benzimidazol einer Erprobung wert schien. Hierbei ließen sich die Erfahrungen von L o e w e ⁶¹⁾ ⁶²⁾ sowie W i e s e m a n n ⁶³⁾ verwerten.

Als Aufbauprinzip für substituierte Benzimidazole bietet sich die Umsetzung von substituierten o-Diaminoverbindungen mit Imidoestern an ⁶⁴⁾; letztere sind aus Nitrilen gut zugänglich ⁵⁷⁾, wobei sich eine Reinigung der Base empfiehlt ³⁰⁾. Als o-Diaminoverbindung wurde von mir zunächst 3,4-Diaminobenzonitril verwendet, das aus p-Aminobenzaldehyd (techn.) über das 4-Acetaminobenzonitril ⁶⁵⁾ ⁶⁷⁾ und das 4-Amino-3-nitro-benzonitril ⁶⁶⁾ dargestellt werden kann. Basiskörper blieb zunächst das Benzofuran in Form des 5-Cyanbenzofuran-2-carbonsäuremethylesters ⁴⁰⁾; nach Umsetzung der Nitrilgruppe zum Imidoester konnte mit 3,4-Diaminobenzonitril in Eisessig problemlos

FORMELSCHEMA 2



FORMELSCHEMA 3



zum Benzimidazol-derivat 11a kondensiert werden ^{64) 68)}. Für die Umsetzung zum Diimidazolin-Trihydrochlorid 12 wurde die Nitrilgruppe am Benzimidazol ins Thioamid umgewandelt ⁵⁵⁾; beim nachfolgenden beidseitigen Ringschluß in Ethylendiamin ^{55) 56)} trat wie bei 5 das offenkettige Nebenprodukt ebenfalls auf. Da das erhaltene Trihydrochlorid 12 eine bemerkenswert geringe Wasserlöslichkeit von weniger als 0,1 % aufwies, ging ich im folgenden dazu über, das Benzofuran durch das Indol zu ersetzen, um in analoger Weise Benzimidazol-Bausteine anzukondensieren.

Folglich wurde zunächst der 6-Cyanindol-2-carbonsäuremethylester ⁷⁰⁾ in den 6-Imidoester übergeführt ⁵⁷⁾; nach Reinigung der Imidoester-Base ³⁰⁾ wurde mit 3,4-Diaminobenzonitril ⁶⁵⁾ kondensiert zu 14, welches über das Thioamid ⁵⁵⁾ gut zu 15 umgesetzt werden konnte. Auffallend war die im Vergleich zum analogen 2-Benzofuranderivat gesteigerte Tendenz des Indol-2-carbonsäureesters zum Imidazolinringschluß ^{vgl. 14)}, so daß 15 in besseren Ausbeuten und mit geringerem Reinigungsverlust als 12 dargestellt werden konnte.

Insgesamt hatte mich der Ringschluß von Estern zu Imidazolinen nicht befriedigt, so daß ich nach Auswegen suchte. Auch hatte ich festgestellt, dies in Übereinstimmung mit Wiesemann ⁶³⁾, daß der Anbau eines weiteren Benzimidazolkörpers an einen zweierkondensierten Heterozyklus nicht mehr auf dem eben skizzierten Weg möglich war. Wie ich feststellte, reagiert das 5-Carbomethoxyimino-2-[(2-methoxycarbonyl)-6-indolyl]-benzimidazol in Eisessig nicht mehr mit 3,4-Diaminobenzonitril, sondern bildet das entsprechende Amid, 5-Carbamoyl-2-[(2-methoxycarbonyl)-6-indolyl]-benzimidazol, was sich anhand von MS und IR-Spektrum erhärten ließ ^{vgl. 57)}. Hierbei ist es unerheblich, ob man zur Reaktion den Imidoester als Hydrochlorid oder als Base einsetzt.

Die Konsequenz war ein neuer Syntheseplan, der den Zusammenbau von 15 und 16 aus zwei etwa gleich großen Bausteinen vorsah, von denen jeder die Imidazolingruppe bereits enthalten sollte.

Das 2-(3,4-Diaminophenyl)-2-imidazolin war bereits literaturbekannt ^{71) 72)}; somit stellte sich mir die Aufgabe, ein 6-Cyan-2-(2-imidazolin-2-yl)-indol darzustellen. Analog der bereits oft angewandten Methode ^{14) 56)} erhitzte ich 6-Cyanindol-2-carbonsäuremethylester 4 Stunden in Ethylendiamin am Rückfluß. Das erhaltene, einheitliche Produkt war in 2-Stellung nicht ringgeschlossenes 2-(N-2-Aminoethyl-carbamoyl)-6-cyanindol ^{vgl.73)}. Die Umsetzung unter erhöhtem Druck im Autoklaven bei 150 - 170 °C brachte keinen Fortschritt; es entstanden schwer trennbare Gemische, die in gewissem Maß auch ringgeschlossenes, gewünschtes Produkt enthielten. Auch Versuche, die Reaktion bei Siedetemperatur in einem hochsiedendem Lösungsmittel wie Ethylenglycol ⁷⁵⁾ zu erzwingen, waren entmutigend. Setzte man der Reaktionsmischung H₂S zu, so beobachtete man auch Umsetzungen an der Nitrilgruppe ⁷⁶⁾. Der Durchbruch gelang mir schließlich durch die Anwendung des Patents von S ö d e r ⁷⁷⁾, das die Umwandlung von Säureamiden in die entsprechenden Thioamide unter schonenden Bedingungen beschreibt. Die literaturbekannten Schwefelungsmethoden mit P₄S₁₀ arbeiten meist unter drastischen Bedingungen ⁷⁸⁾; das S ö d e r 'sche Patent verwendet den P₄S₁₀-Tetrapyridin-Komplex ⁷⁹⁾, wodurch ein wesentlich schonenderes Arbeiten möglich wird. Die Umsetzung der Amide zu den Thioamiden erfolgt in Lösungsmitteln wie Pyridin, THF, Acetonitril, Benzol etc., wobei die Temperatur 130 °C meist nicht überschreitet. Auffallenderweise sind im Patent nur am Stickstoff mono- und disubstituierte Säureamide verzeichnet. Demzufolge wurde zunächst versucht, das 6-Cyan-2-indol-(N-n-hexyl)-carboxamid ^{vgl.98)} und das entsprechende Benzofuranderivat zu schwefeln. Jedoch erwies sich das sekundäre Amid bei den gewählten Bedingungen, Kochen unter Rückfluß in Pyridin, inert gegen den P₄S₁₀-Tetrapyridin-Komplex. Hingegen ließ sich die Reaktion auf primäre Amide übertragen; die in der Literatur beschriebene Reaktion der Thioamide mit dem bei der Reaktion ebenfalls entstehenden P₂O₅ ⁸⁰⁾ zu den entsprechenden Nitrilen konnte nicht beobachtet

werden.

Die auf dem Weg zu 10 und 13 intermediär erhaltenen Thioamide lieferten beim Kochen in Ethylendiamin immer beidseitig umgesetzte Diimidazolinverbindungen, was aufgrund eines Angriffs des bei der Reaktion entstehenden H_2S im basischen Milieu auf die im Molekül befindliche Nitrilgruppe einsichtig erschien ⁷⁶⁾. Eine Schonung der Nitrilgruppe gelang, als ich die Umsetzung zum Imidazolin in siedendem Acetonitril, als analogem Substrat, mit einem nicht zu großen Überschuß an Ethylendiamin durchführte. Für das gewünschte 13 diente als Vorstufe das 6-Cyanindol-2-carboxamid, das sich aus dem entsprechenden Methylester ⁷⁰⁾ in methanol. Lösung mit NH_3 im Druckgefäß bei $100^\circ C$ in großen Ansätzen und mit sehr guten Ausbeuten gewinnen ließ. Die Amidgruppierung wurde über das Thioamid ins Imidazolin übergeführt; danach ließ sich die Nitrilgruppe nach P i n n e r ⁵⁷⁾ auch hier in den Imidoester überführen.

Die Umsetzungen mit 2-(3,4-Diaminophenyl)-2-imidazolin sowie mit 2-(3,4-Diaminophenyl)-6-(2-imidazolin-2-yl)-benzimidazol ⁶³⁾ lieferten sehr saubere Diimidazoline, die als Acetate aus der Reaktionslösung ausfielen. Die Überführung in die Hydrochloride 15 und 16 geschah in bekannter Weise durch Lösen in 2n HCl und Fällen mit Aceton, wobei nachfolgend aus Methanol mit Ether umgefällt wurde.

In vollkommen analoger Weise ließ sich der 5-Cyanbenzofuran-2-carbonsäuremethylester ⁴⁰⁾ über das 2-Carboxamid ins 2-Imidazolin 10 überführen, welches mit 2-(3,4-Diaminophenyl)-2-imidazolin in Eisessig kondensiert werden konnte. Nach Überführung ins Trihydrochlorid erhielt ich sehr reines 12.

Bei den Formelschemen 2 und 3 wurden die Benzimidazol-Ringsysteme aus Gründen der Übersichtlichkeit in nicht protonierter Form dargestellt.

2.4 2-Phenylindole (Formelschema 4):

Das von R u f f ²⁰⁾ dargestellte Diimidazolin des 2-Phenylbiindols 288/26 (VI) hatte sich, auch in Beziehung zum L o e - w e 'schen 2-Phenyl-bisbenzimidazol ⁶²⁾, als besonders affin für DNA erwiesen. Für mich bot es sich zunächst an, das Molekül auf dem Weg über den Ester in 4-Stellung am Phenylring zu bauen, insbesondere da der von R u f f ²⁰⁾ gewählte Syntheseweg auf der vorletzten Stufe einen Nitrilaustausch nötig macht, der ein aufgrund der Molekülgröße nur schwer zu reinigendes Produkt liefert.

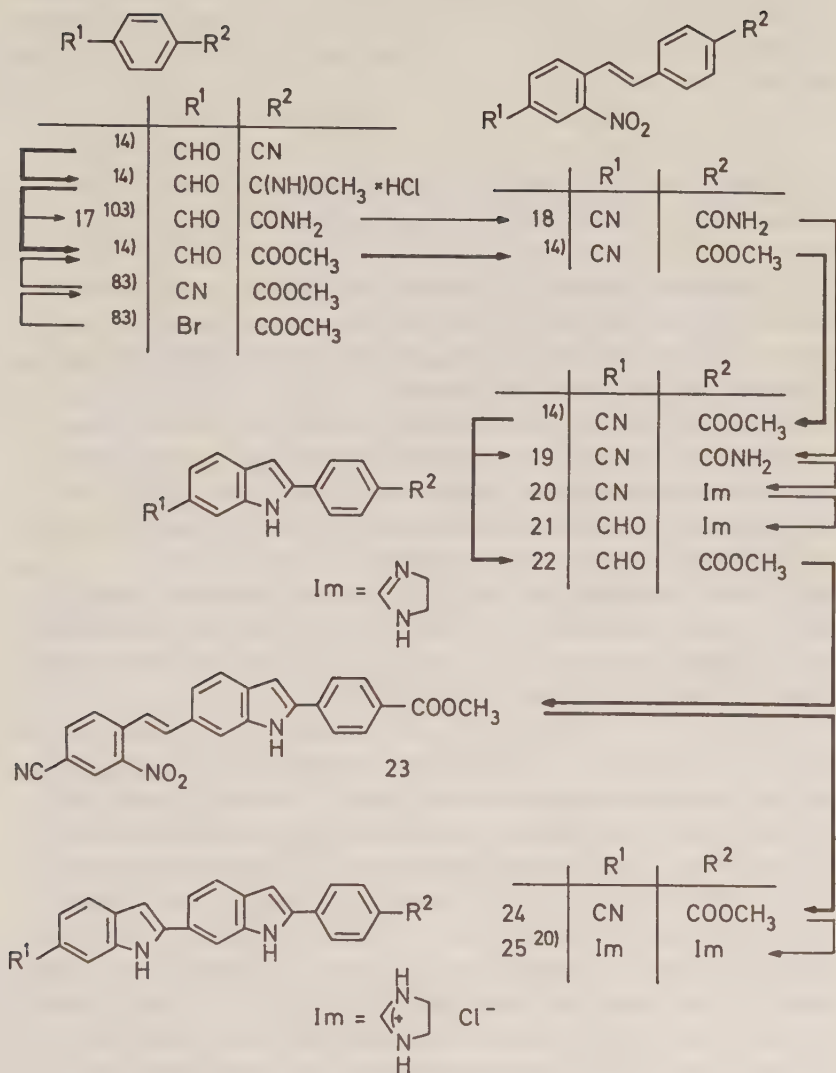
Der Weg ausgehend vom 4-Cyanbenzaldehyd ⁸¹⁾ bzw. 4-Formylbenzoesäuremethylester ¹⁴⁾ konnte in ähnlicher Weise wie bei der Darstellung von 9 bis zum Endprodukt durchgezogen werden; allerdings erwies sich hier der Methylester als stabil bei beiden Piperidinkondensationen, so daß keine Umesterungsreaktion notwendig war. Auch bei 24 verlief der Ringschluß beim Kochen des Esters in Ethylendiamin nur unvollständig. Demzufolge lag es nahe, in Analogie zu der beim Aufbau von 16 angewandten Planung den Zusammenbau des Moleküls aus zwei fertigen Bausteinen zu versuchen.

Das 2-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-2-imidazolin stand bereits zur Verfügung ⁷³⁾; somit war zunächst noch ein 6-Formyl-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)-phenyl]-indol zu synthetisieren. Der Aufbau sollte ausgehend vom 4-Formylbenzamid ¹⁰³⁾ her möglich sein, für welches zunächst ein geeigneter Zugang gesucht wurde. Die Oxidation von 4-Methylbenzamid mit CrO_3 in Eisessig/Acetanhydrid ⁸¹⁾ führte nicht zum Ziel, da sich die Ansätze nicht aufarbeiten ließen.

Zum Erfolg verhalf die Beobachtung, daß sich Imidoester durch Kochen in Eisessig ins Amid überführen lassen. Somit ließ sich 4-Formylbenzamid gut aus 4-Formylbenzimidssäuremethylester-hydrochlorid ¹⁴⁾ durch Kochen in Eisessig darstellen. Durch nachfolgende Piperidinkondensation ⁴⁹⁾ und Indolringschluß ⁵³⁾ gelangte man zu 19, das auch aus 2-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-6-

cyan-indol¹⁴⁾ zugänglich war. Letzteres war von H o l z -
h e i d¹⁴⁾ aus 4-Formylbenzoesäuremethylester durch Piperi-
dinkondensation⁴⁹⁾ mit 4-Methyl-3-nitrobenzonitril und nach-
folgenden Indolringschluß⁵³⁾ dargestellt worden. Den als
Vorstufe verwendeten 4-Formylbenzoesäuremethylester gewann
H o l z h e i d¹⁴⁾ aus 4-Cyanbenzaldehyd⁸¹⁾ über das
4-Formylbenzimid säuremethylester-hydrochlorid. Als weitere
Möglichkeit der Darstellung wurde von mir 4-Brombenzoesäure-
methylester⁷⁴⁾ mittels Nitrilaustausch¹⁰¹⁾ in den 4-Cyan-
benzoesäuremethylester⁸³⁾ umgewandelt, welcher sich in be-
kannter Weise mit Natriumhypophosphit⁴⁴⁾ und Raney-Nickel in
den 4-Formylbenzoesäuremethylester⁶⁹⁾ umwandeln ließ.
Die Amidgruppe von 19 ließ sich mit Hilfe des S ö d e r -
Reagenzes ins Imidazolin 20 umwandeln; auch die Reduktion der
Nitrilgruppe⁴⁴⁾ zu 21 gelang. Jedoch ließ sich weder die
Kondensation mit 2-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-2-imidazolin noch
mit 4-Methyl-3-nitrobenzonitril realisieren⁴⁹⁾, was eine
Übertragung des beim Bau von mehrkernigen Benzimidazolen er-
folgreichen Prinzips auf Indole ausschließt.
Somit verbietet sich es auch, die Imidazolingruppe auf einer
noch früheren Stufe ins Molekül einzubauen, was sich aus-
gehend vom 4-Cyanbenzylchlorid⁸²⁾ über den 4-Cyanbenzyl-
alkohol³⁷⁾ zum 2-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-2-imidazolin und
2-(4-Formyl-phenyl)-2-imidazolin durchaus realisieren ließe.
Als weitere Möglichkeit zum Einstieg in die 2-Phenylindol-
und 2-Phenylbenzimidazolreihe kann auch empfohlen werden, aus-
gehend vom 4-Aminobenzoessäureethylester (Anästhesin^R)⁸³⁾
über eine S a n d m e y e r - Reaktion⁸⁴⁾ den 4-Cyanbenzoe-
säureethylester darzustellen; dieser ermöglicht über den ent-
sprechenden 4-Imidoester den Einstieg in die 2-Phenylbenz-
imidazol- sowie über das 4-Formylderivat ("Terephthalaldehyd-
säureethylester"⁸³⁾) den Einstieg in die 2-Phenylindolreihe.

FORMELSCHEMA 4



2.5 Diskussion zur Anwendbarkeit der " S ö d e r - Methode "

Die Darstellung von Diimidazolininen aus heteroaromatischen Cyano-carbonsäure-amiden mit Hilfe der S ö d e r 'schen Methode in Acetonitril besitzt wesentliche Vorzüge:

Es ist möglich, die Säureamidgruppe unter Schonung der Nitrilgruppe vollständig und in guter Ausbeute ins Imidazolin umzuwandeln; danach kann die Nitrilgruppe auf definierte Art und Weise ebenfalls zum Imidazolin umgesetzt werden. Als beispielhaft wurden von mir die Umsetzungen von 4b zu 5 sowie von 11b zu 12 durchgeführt. Beide Verbindungen sind nach der genannten Methode in besserer Reinheit und mit besseren Ausbeuten als bei der direkten beidseitigen Umsetzung zugänglich, so daß der um 2 Stufen verlängerte Reaktionsweg dadurch wohl zu rechtfertigen ist.

Des weiteren lassen sich nach Umwandlung der Nitrilgruppe zum Imidoester Benzimidazole anbauen, wobei das fertige Molekül aus dem Reaktionsmedium Eisessig in sehr reiner Form auskristallisiert. Dies konnte zur verbesserten Darstellung von 12, 15 sowie 16 ausgenutzt werden.

Schließlich gewinnt man durch die einseitige Umsetzung die Möglichkeit, gemischte Am-Im-Verbindungen zu synthetisieren, da die Nitrilgruppe nach P i n n e r ⁵⁷⁾ in bekannter Weise ins Amidin überführbar ist (vgl.⁷³⁾).

In der Hoffnung, bei der Überführung von Estern in die Imidazoline eine Stufe einsparen zu können, wurden Versuche mit L a w e s s o n - Reagenz (2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan) ⁸⁵⁾ unternommen, welches außer der Umsetzung von Amiden in Thioamide ⁸⁶⁾ auch die Umsetzung von Estern in die entsprechenden Thionsäureester ⁸⁵⁾ ermöglichen sollte, von denen ebenfalls eine Neigung zum Imidazolinringschluß zu erwarten war ¹⁰⁵⁾. Die Bildung der Thionsäureester konnte bei den untersuchten Verbindungen 6-Cyanindol-2-carbonsäuremethylester und 5-Cyanbenzofuran-2-

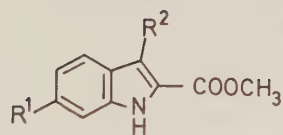
carbonsäuremethylester aufgrund des DC vermutet werden. Jedoch stieß die Isolierung auf Schwierigkeiten. Da im übrigen für die Reaktion ein großer Überschuß an Lawesson-Reagenz notwendig war, würde ich das Söder-Reagenz für den gewünschten Zweck als dienlicher ansehen.

2.6 Versuch der Einführung einer Aminogruppe in das Diimidazolin des 2,6-verknüpften Biindols (Formelschema 5):

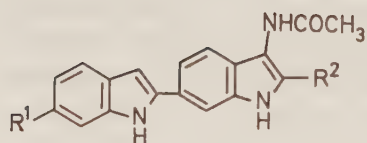
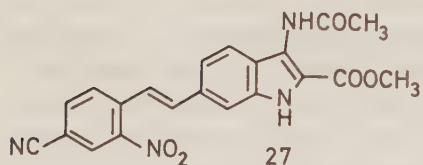
Da alle bisher beschriebenen Verbindungen bezüglich der Wasserlöslichkeit noch nicht voll befriedigen konnten, sollte zur Verbesserung der Löslichkeit eine Aminogruppe in eines der größerflächigen Moleküle eingebaut werden. Wegen der guten Zugänglichkeit wählte ich für meine Versuche den 6-Cyanindol-2-carbonsäuremethylester ⁷⁰⁾ aus, der über das 3-Nitroderivat ²⁷⁾ ⁸⁷⁾ in das 3-Acetylaminoderivat ²⁷⁾ übergeführt werden konnte. Letzteres löst sich schlecht in organischen Lösungsmitteln; jedoch gelang die Reduktion der Nitrilgruppe zum Aldehyd 26. Die nachfolgende Piperidinkondensation sowie der Indolringschluß führten zum Biindol 28. Zur anschließenden Umsetzung des 2-Methylesters zum Amid mußte die Reaktionstemperatur auf 150 °C erhöht werden, wobei wegen der Schwerlöslichkeit der Verbindung in DMF/Methanol 1 + 1 im Druckgefäß gearbeitet wurde.

Die weitere Absicht war, zumindest die primäre Amidgruppe von 29 zu schwefeln, um in bereits dargelegter Weise zum Imidazolin zu gelangen. Außerdem sollte das Verhalten des 3-Acetylaminosubstituenten bezüglich der Schwefelungsreaktion geprüft werden. Das Molekül erwies sich schließlich als absolut inert im Bezug auf die Schwefelung, obwohl ich die Umsetzung im hochsiedenden Chinolin ⁷⁷⁾ zu erzwingen suchte. Als Grund hierfür könnte man die Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen den NH- und C=O-Gruppen der beiden Amidfunktionen diskutieren,

FORMELSCHEMA 5



	R ¹	R ²
70)	CN	H
27)	CN	NO ₂
27)	CN	NHCOCH ₃
26	CHO	NHCOCH ₃



	R ¹	R ²
28	CN	COOCH ₃
29	CN	CONH ₂

so daß sich beide Gruppen gegenseitig schützen. Die Betrachtung des D r e i d i n g - Modells erhärtet diese Ansicht.

Zur weiteren Beurteilung des Sachverhalts würde sich die Synthese des in 2-Stellung um einen Phenylring erweiterten, analogen Biindols lohnen, bei dem die genannten Hinderungsgründe für die Schwefelungsreaktion wegfallen sollten.

Die Abspaltung der Acetylgruppe könnte mit Methanol/konz. HCl in der Siedehitze vorgenommen werden; wie B r e n g e l ²⁷⁾ gezeigt hat, sind Indolkörper unter derart drastischen Bedingungen stabil.

2.7 1,2-Bis(2-benzofuranyl)-ethylene und -ethane (Formelschema 6):

Das antileukämisch gut wirksame E-1,2-Bis(5-amidino-2-benzofuranyl)-ethylen konnte von F u c h s ³⁰⁾ als Diaceturat gewonnen werden. Da auf der Stufe des entsprechenden Dinitrils eine Trennung von E- und Z-Isomeren möglich war, wollte ich nun versuchen, das Z-Dinitril nach P i n n e r ⁵⁷⁾ ins Diamidin überzuführen (vgl. 88). Sowohl bei der Umsetzung in Nitrobenzol/Ethanol als auch in Chloroform/Ethanol lagerte sich das Z-Dinitril größtenteils in den E-Diimidoester um, was sich mit Hilfe der identischen IR und UV-Spektren sowie anhand des Mischschmelzverhaltens nachweisen ließ. Die Umsetzung des E-Diimidoesters 33 mit Ammoniumaceturatlösung führte zum Diamidin-Diaceturat 34, wobei alle bekannten Befunde darauf hindeuten, daß die Doppelbindung überwiegend in der E-Form vorliegt ²⁶⁾.

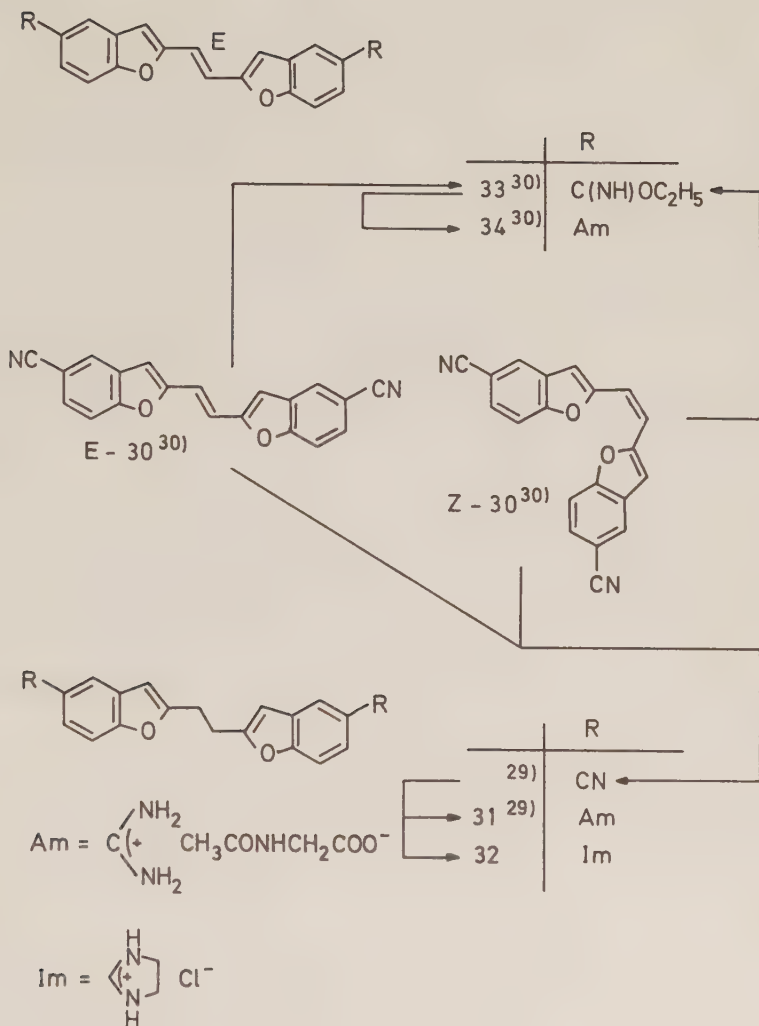
Aufgrund der bekannten Lichtinstabilität ⁸⁹⁾ des E-Stilbamidins führte ich die Reaktion unter Lichtausschluß durch; jedoch fand auch hier die Umlagerung statt.

In der Literatur lassen sich Beispiele für säurekatalysierte cis-trans-Umlagerungen auffinden ^{90) 91)}.

Das von B e r g e n ²⁹⁾ erstmals dargestellte, an der Doppelbindung hydrierte, entsprechende Bis-benzofuranylderivat hatte sich als stark blutgerinnungshemmend erwiesen ²³⁾. Da bei der Trennung des vinylverbrückten Dinitrils E-Z-Isomerengemische anfielen, bot sich eine Hydrierung an. Beim Arbeiten mit Pd/C- bzw. Pd/BaSO₄-Katalysator fiel die bereits von C h a r ³³⁾ beschriebene Instabilität des Benzofuranringsystems auf, wodurch die Ausbeuten auf ca. 50 % beschränkt blieben. Die nachfolgende Umsetzung zum Diamidin-Diaceturat verlief glatt. Anzumerken wäre, daß der Versuch, die Doppelbindung auf der Stufe des Diamidins zu hydrieren, sowohl bei Verwendung von Palladiumkatalysatoren unter Normaldruck als auch mit Raney-Nickel unter erhöhtem Druck (bis zu 5 Bar) nicht zum Erfolg führte. Das Ausgangsmaterial fiel in beiden Fällen fast quantitativ wieder an.

Die von S c h ü r g e r ⁹²⁾ vermutete Wirksamkeit des 1,2-Bis[5-(2-imidazolin-2-yl)-2-benzofuranyl]-ethans im Sinn einer Acetylcholinesterase-Hemmung veranlaßte mich dazu, die Verbindung als Dihydrochlorid 32 zu synthetisieren. Die vermutete Enzymwirksamkeit bestätigte sich ⁹²⁾; jedoch zeigte die Substanz im Test auf trypanocide Wirksamkeit beim BGA ⁹³⁾ nur schwache Effekte.

FORMELSCHEMA 6



2.8 3-Amino-6-(2-imidazolin-2-yl)-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)-phenyl]-indol-trihydrochlorid (Formelschema 7):

Die Einführung der Nitrosogruppe in die 3-Stellung des 2-Phenylindols findet sich bereits bei K a l b ⁹⁴⁾, der daraus durch Dithionit-Reduktion das 3-Amino-2-phenylindol dargestellt hat. Da spätere Autoren das 3-Nitro-2-phenylindol und dessen Derivate auf dem Umweg über die 3-Nitrosoverbindung darstellen ^{47) 28)}, scheint die direkte Nitrierung auf Schwierigkeiten zu stoßen. Somit wurde zur Darstellung von 3-Amino-6-(2-imidazolin-2-yl)-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)-phenyl]-indol zunächst das 6-Cyan-2-(4-cyanphenyl)-3-nitroindol nach der Vorschrift von Z e h ²⁸⁾ auf dem Umweg über die 3-Nitrosoverbindung hergestellt.

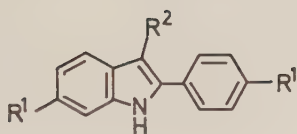
Die Umwandlung in das Diimidazolin gelang, indem zunächst nach P i n n e r ⁵⁷⁾ in Nitrobenzol/Ethanol der Diimidoester dargestellt wurde, welcher nach Reinigung der Base mit Ethylendiamin ins Diimidazolin übergeführt werden konnte. Die Reduktion der Nitrogruppe gelang mit Raney-Nickel in Methanol (vgl. 30), wobei das gewünschte Produkt in sehr reiner Form anfiel.

Nach einer Beobachtung von R u m m e l t ⁹⁵⁾ bei der Darstellung des phenylverkürzten, analogen Moleküls kann die Raney-Nickel-Reduktion vermutlich unterbleiben, wenn das Diimidazolin über das Thioamid dargestellt wird, da die Nitrogruppe dabei durch H₂S direkt zur Aminogruppe reduziert werden kann ⁹⁷⁾.

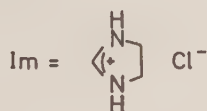
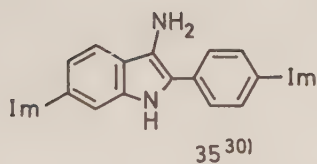
Auf die Autoxidationsempfindlichkeit der 3-Amino-2-phenylindole verweist B i r d ⁹⁶⁾.

Wie entsprechende Versuche zeigten, scheint die direkte Nitrierung der 6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)-phenyl]-indol-Base in Eisessig sehr wohl möglich zu sein. Jedoch wird eine sorgfältige Wahl der Reaktionsbedingungen vonnöten.

FORMELSCHEMA 7



	R¹	R²	
28)	CN	H	→
28) 30)	CN	NO₂	→
30)	Im	NO₂	→



2.9 UV-Absorptions- und Fluoreszenzspektren ⁺

Die UV-Spektren wurden mit einem Zeiss-Spektralphotometer DMR 21 mit Monochromator M4 Q III aufgenommen. Hierfür wurden von den zu untersuchenden Diimidazolininen jeweils 10^{-5} molare Lösungen in bidestilliertem Wasser hergestellt.

Die Messung der Fluoreszenzspektren erfolgte mit einem Zeiss-Spektralfluorometer PMQ 3/ZMF 4 mit 2 Monochromatoren in Schrägstellung der Küvetten. Als Lösungsmittel diente gereinigtes DMF ²⁴⁾; die Lösungen waren 10^{-3} molar. Für die Messung wurde die Methode von D a n n und N i c k e l ⁹⁹⁾ angewandt, wobei eine 10^{-5} molare Lösung von 2,5-Diphenyloxazol (POP) ¹⁰²⁾ in Toluol als Standard verwendet wurde. Angeregt wurde jeweils im Maximum der UV-Absorption. Einflüsse des Lösungsmittels auf die Lage des Maximums sowie die Fluoreszenzausbeute sind bei den Messungen nicht berücksichtigt.

Zur graphischen Darstellung wurden die Meßergebnisse der UV-Absorption in einen HP-Calculator 9820 A eingegeben und durch einen angeschlossenen Plotter im halblogarithmischen Koordinatensystem wiedergegeben; die Ergebnisse der Fluoreszenzmessung wurden unkorrigiert als Funktion der Wellenzahl in Skalenteilen wiedergegeben.

Vergleicht man die UV-Maxima der Verbindungen 5 und 9, so stellt man eine bathochrome Verschiebung um 33,2 nm fest, der durch die Verlängerung von 5 um ein Indol hervorgerufen wird. In ähnlicher Weise verschiebt sich das Fluoreszenzmaximum hierbei um 71 nm.

⁺ Herrn J. H u b e r danke ich für die tatkräftige Hilfe bei der Aufnahme der UV- und Fluoreszenzspektren

Bei Verlängerung von 15 um ein weiteres Benzimidazol zu Verbindung 16 ändert sich die UV-Absorption um 21,2 nm ins Langwellige; hingegen wird das Fluoreszenzmaximum hierbei nur um 2,5 nm langwelliger.

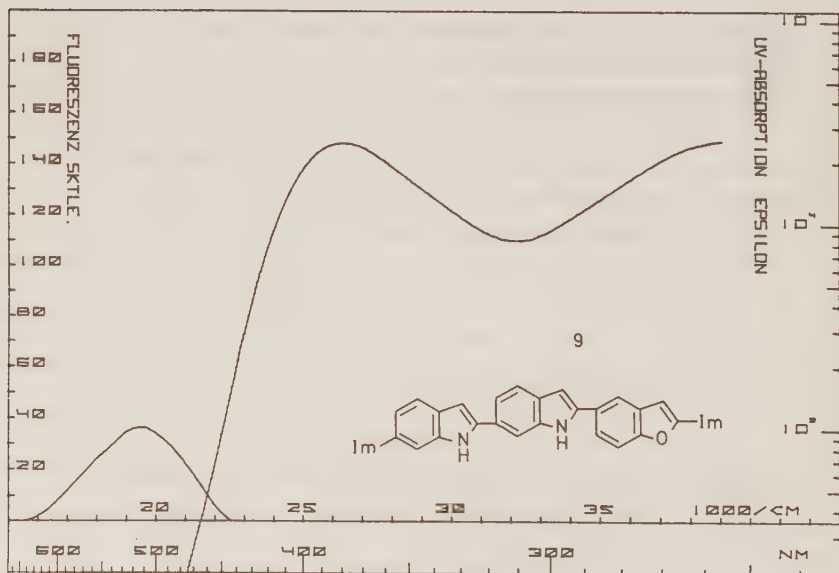
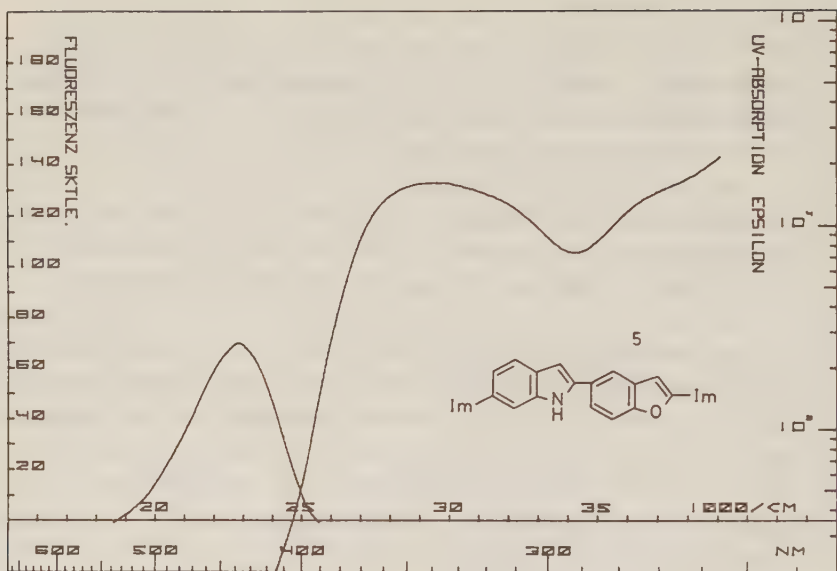
Hieraus läßt sich folgern, daß zur Erreichung langwelliger Fluoreszenzen ein Zusammenbau von Indolen lohnender sein dürfte als die analoge Kombination von Benzimidazolen.

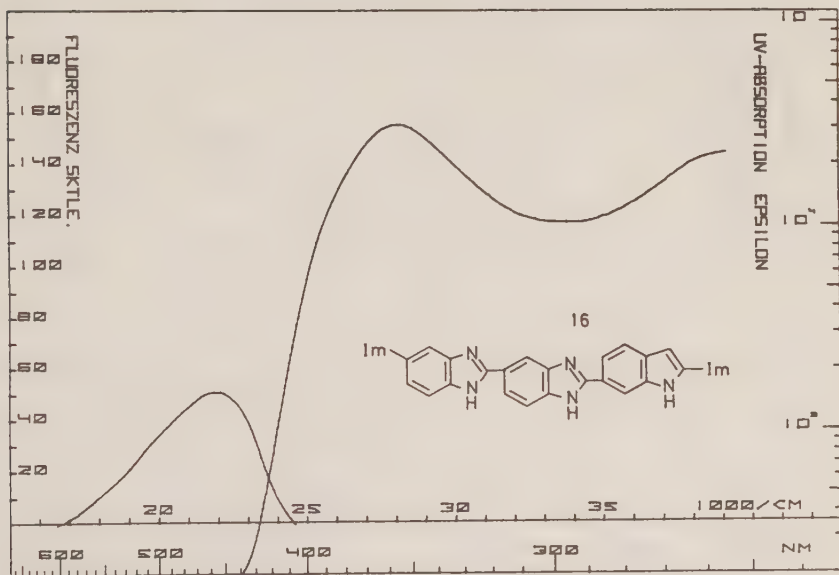
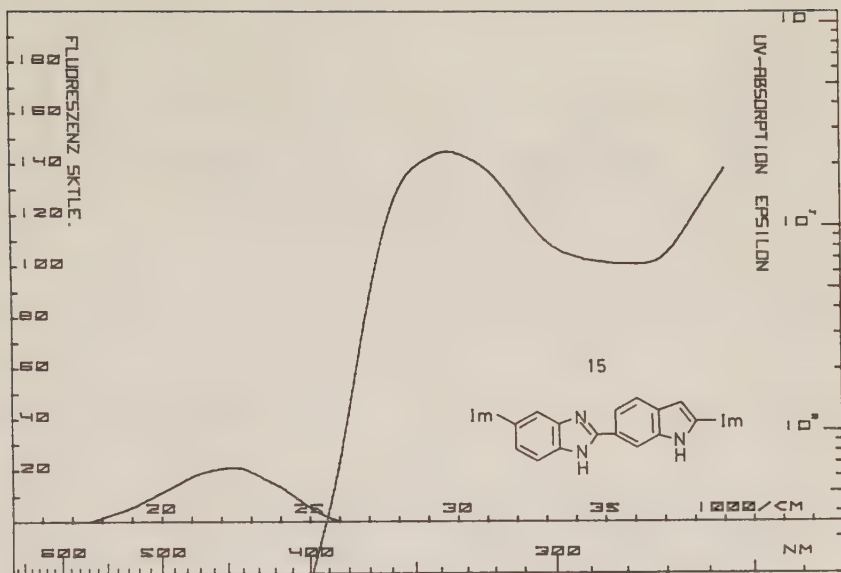
Ersetzt man im 15 das Indol durch ein Benzofuran (Verbindung 12), so absorbiert die Verbindung im UV um 28,8 nm kürzerwellig; ebenso wird das Fluoreszenzmaximum um 70 nm kürzerwelliger.

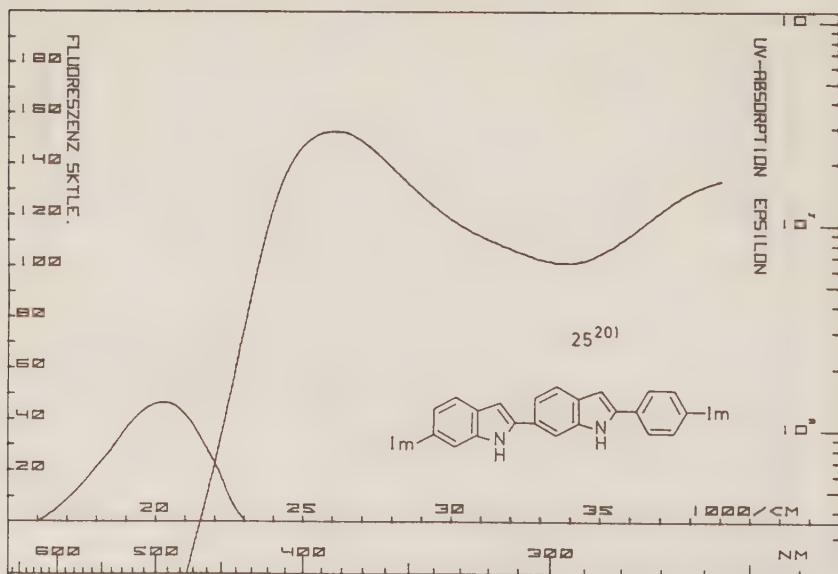
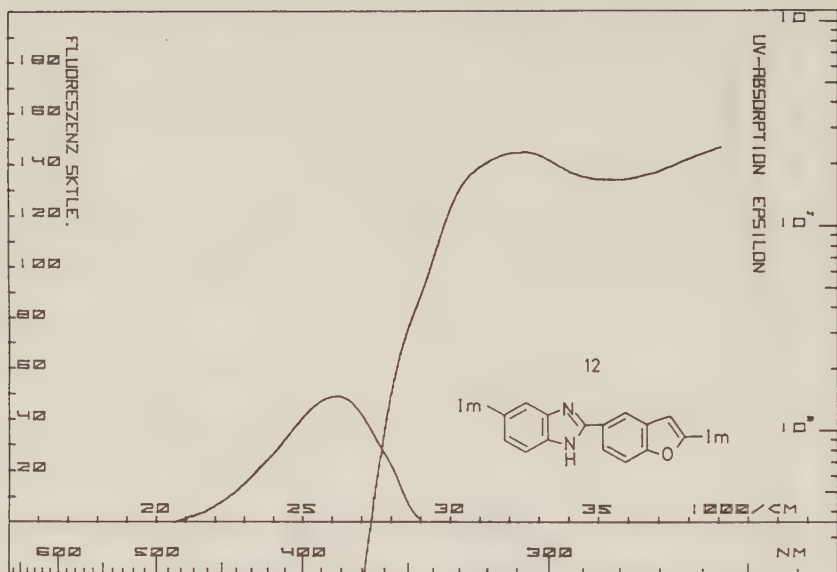
Somit ist auch das Benzofuran dem Indol bezüglich der Verschiebung des UV- und Fluoreszenzmaximums ins Langwellige unterlegen.

Beim Vergleich von 9 mit 25 fällt auf, daß bei der UV-Absorption letzteres um 4,5 nm langwelliger liegt, wohingegen 9 um 13 nm längerwellig fluoresziert. Somit lassen sich bei den betrachteten Verbindungen der Phenylring und das Benzofuran bezüglich UV-Absorption und Fluoreszenz in etwa als äquivalent betrachten.

Für weitere Vergleiche mit ähnlich gebauten Molekülen können die Dissertationen H o l z h e i d ¹⁴⁾ und W i e s e m a n n ⁶³⁾ von Interesse sein.







<u>UV-ABSORPTION</u>				<u>FLUORESZENZ</u>		
NR	ν 10^3 cm^{-1}	λ nm	ϵ $\times 10^{-3}$	ν Anreg. 10^3 cm^{-1}	ν 10^3 cm^{-1}	λ nm
5	28,78	347,3	32,5	26,5	22,6	442
	39,58	252,6	45,5			
9	26,27	380,5	49,0	23,5	19,5	513
	39,09	255,8	51,5			
12	32,23	310,2	45,0	29,0	26,0	384
	41,17	242,8	61,0			
15	29,50	339,0	45,5	26,0	22,0	454
	39,78	251,3	44,0			
16	27,75	360,2	61,0	26,3	21,9	456
	39,17	255,3	46,0			
25	25,96	385,0	56,0	23,6	20,0	500
	42,56	234,9	41,5			

2.10 Massenspektren

Bei den Massenspektren von Diimidazolin- sowie Monoimidazolin-Verbindungen fiel in allen Fällen die Abspaltung des Fragments mit der Massenzahl 29 auf, das nach ¹⁰⁴⁾ als $\text{CH}_2=\text{NH}$ -Fragment anzusehen ist.

Enthielt das jeweilige Imidazolin offenkettiges Amid, so traten im MS der Molekülpeak der um 18 (H_2O) erhöhten Massenzahl und bei Abspaltung des charakteristischen Fragmentes 29 ($\text{CH}_2=\text{NH}$) ein Peak mit der um 11 ($18 - 29$) verminderten Massenzahl auf.

Im übrigen konnte festgestellt werden, daß bei den 2-Carbonsäureestern zwei- und dreifach kondensierter Heterozyklen nach stufenweiser Abspaltung der Esterfunktion sehr stabile Fragment-Kationen entstanden, die kaum weiter in definierte Bruchstücke zerfielen.

2.11 DNA-Bindung

Die DNA-Bindungsaffinität der Verbindungen 5, 9, 12, 15 und 25 ist von Kolb⁷⁾ an AT-reicher DNA von *Bacillus subtilis* (DNA_{BS}) und AT-ärmerer DNA von *Micrococcus luteus* (DNA_{ML}) geprüft worden. Als besonders affin für DNA erweisen sich die Verbindungen 9 und 25, die jeweils 2 Indole im Molekül enthalten.

	α	δ_{BS}	δ_{ML}
25	$\sim 0,5$	~ 2300	~ 1000
9	$\sim 0,53$	~ 1500	~ 850
15	0,39	130	58
5	0,34	128	42
12	0,22	16,0	3,3

α = Spezifitätsparameter bei der Verteilung zwischen
DNA_{BS} und DNA_{ML}

δ_{BS} = Affinitätsparameter für DNA_{BS} in $M^{-1} \times 10^4$

δ_{ML} = Affinitätsparameter für DNA_{ML} in $M^{-1} \times 10^4$

3. Experimenteller Teil

3.1 Allgemeine Angaben zu präparativen Methoden

Als Aktivkohle, kurz bezeichnet mit Kohle, diente "Medizinische Kohle" DAB 7 der Firma MERCK AG, Darmstadt.

Getrocknetes Ammoniakgas: Zur Trocknung wurde Ammoniakgas durch zwei mit Kaliumhydroxid-Plätzchen gefüllte Säulen mit einer Länge von 0,5 m und einem Durchmesser von 2,5 cm geleitet.

Als Celite wurde Celite 503 der JOHNS-MANVILLE INTERN. CORP., New York, verwendet.

Getrocknetes Chlorbenzol wurde aus handelsüblichem Chlorbenzol durch 7-tägiges Aufbewahren über CaCl_2 bereitet.

Getrocknetes Chloroform: Es wurde Chloroform DAB 7 verwendet, das zur Trocknung 7 Tage über CaCl_2 aufbewahrt wurde.

Getrocknetes Chlorwasserstoffgas: Das verwendete HCl -Gas leitete man zur Trocknung durch eine Gaswaschflasche mit konz. Schwefelsäure.

Unter DMF ist käufliches Dimethylformamid der Firma BASF, Ludwigshafen, zu verstehen.

Unter Ethanol ist 99,9 %iges vergälltes Ethanol zu verstehen.

Absoluter Ether wurde durch 7-tägiges Aufbewahren von über CaCl_2 vorgetrocknetem Ether über Natrium erhalten.

Als Hartfilter wurden Filterpapiere "Düren Nr. 637" der Firma MACHEREY, NAGEL & CO, Düren, verwendet.

Das Lawesson-Reagenz (2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiadiphosphetan) wurde unter der Artikel-Nr. 818179 von der Firma MERCK-SCHUCHARDT, Hohenbrunn, bezogen.

Unter Methanol ist 99 %iges Methanol zu verstehen. Nach L u n d ⁵¹⁾ wurde daraus absolutes Methanol bereitet, das einen Restwassergehalt von max. 0,02 % hatte (lt. Karl Fischer-Titration).

Unter Pyridin versteht sich handelsübliches Pyridin, das zur Trocknung über KOH aufbewahrt wurde.

Das gebrauchsfertige Raney-Nickel verdanken wir den Farbenfabriken BAYER AG, Anorganische Abteilung, Leverkusen; es wurde vor der Verwendung auf einem Hartfilter in einer Porzellannutsche entweder mit Wasser oder mit Methanol gewaschen.

Rauchende Salpetersäure (HNO_3 fum.) ist 99,9 %ige Salpetersäure der Dichte $d_{20} = 1,52$.

Zur Säulenchromatographie diente Kieselgel 60 (0,063 - 0,200 mm) von der Firma MERCK AG, Darmstadt.

Söder-Reagenz bezeichnet den P_4S_{10} -Tetrapyridin-Komplex (Art.-Nr.: 65144) der Firma RIEDEL-DE HAEN AG, Seelze-Hannover.

Unter THF ist Tetrahydrofuran zu verstehen.

Unter Vakuum ist das mit einer Waaserstrahlpumpe erreichbare Vakuum zu verstehen; das Abdampfen von Lösungsmitteln im Vakuum erfolgte mit einem Rotationsverdampfer HEIDOLPH TYP VV 1 der Firma HEIDOLPH-ELEKTRO KG, Kelheim.

3.2 Angaben zu Methoden, die der analytischen Charakterisierung der Substanzen dienen

Die Analysenproben wurden, wenn nicht anders angegeben, 24 Stunden über KOH und P_2O_5 im Vakuum bei 60 °C getrocknet.

Für Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 (5 x 6,6 cm) mit Fluoreszenzfarbstoff (F_{254}) der Firma MERCK AG, Darmstadt, verwendet.

Als Fließmittel (FM) dienten hierbei:

FM 1: 1 Teil Aceton + 9 Teile Toluol

FM 2: 3 Teile Aceton + 7 Teile Toluol

FM 3: 3 Teile n-Butanol + 1 Teil Eisessig + 1 Teil Wasser

FM 4: 3 Teile THF + 3 Teile Isopropanol + 2 Teile Toluol
1 Teil NH_3 25 %ig

FM 5: 3 Teile Acetonitril + 1 Teil Ethanol

Die Auswertung der DC erfolgte im UV-Licht eines Fluotestgerätes "Original Hanau" Typ 5301 der QUARZLAMPEN GmbH, Hanau, bei 254 nm und/oder 366 nm. Die zur Detektion verwendeten Sprühreagenzien wurden nach Angaben der Firma MERCK AG¹⁰⁰⁾, Darmstadt, hergestellt.

Die Elementaranalysen wurden bei A. BERNHARDT, Elbach, oder bei Dr. F. und E. PASCHER, Bonn, durchgeführt.

Die IR-Spektren wurden in KBr-Preßlingen mit den PERKIN-ELMER-Infracord-Spektralphotometern, Modelle 137 und 457 aufgenommen, wofür ich mich bei Herrn Dr. H. H a h n, Frau H. B ä u e r l e i n und Herrn M. G i l l i c h, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Prof. Dr. H. A c h e n b a c h, Universität Erlangen-Nürnberg, recht herzlich bedanke.

Die Massenspektren wurden mit dem CH-4-Gerät der Firma VARIAN-ATLAS und mit dem Gerät Finnigan 4000 der Firma FINNIGAN erhalten. Für die Aufnahme und Diskussion danke ich Herrn Dr. A. H a a g, Herrn J. G ü n t n e r, Institut für Organische Chemie, und Herrn Dr. R. W a i b e l, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Prof. Dr. H. A c h e n - b a c h, Universität Erlangen-Nürnberg.

Titrationen:

Bei den angegebenen potentiometrischen Chloridbestimmungen wurde das entsprechende Salz in 40 - 50 ml Aqua bidest. gelöst und mit 2n Salpetersäure angesäuert. Als Meßelektrode diente ein blankes Silberblech; als Bezugselektrode fand eine gesättigte Kalomelelektrode Verwendung. Die Titrationen wurden mit dem Titrigraph der Firma RADIOMETER, Kopenhagen, bestehend aus dem Titrator TTT 1 c, der Autobürette ABU 12 und dem Schreiber SBR 2 c durchgeführt. Es wurde unter mechanischem Rühren mit einer 0,1n Silbernitratlösung (0,1n AgNO_3 -Lsg.) titriert.

Die angegebenen Karl Fischer-Titrationen wurden mit einem Titrationsautomaten der Firma METROHM, Herisau, und abgeschlossenem pH-Meter 22 der Firma RADIOMETER, Kopenhagen, mit Hilfe der Dead-stop-Methode ausgeführt. Als Elektrode fand eine Doppelplatinelektrode EA 235 der Firma METROHM Verwendung. Die Einwaagen der gemessenen Diimidazoline lagen bei 100 - 150 mg.

Die Schmelzpunkte wurden in einem Kupferblock nach Dr. L i n s t r ö m bestimmt. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

3.3 Diimidazoline von direkt mit dem Benzofuran verknüpften Indolen

5-Cyanbenzofuran-2-carbonsäureisopropylester (1)

15,0 g (75 mmol) 5-Cyanbenzofuran-2-carbonsäuremethylester⁴⁰⁾ werden zusammen mit 100 ml Isopropanol im 300-ml Erlenmeyerkolben auf der Heizplatte unter Rühren zum Kochen gebracht. Im Verlauf von einer Minute werden 30 Tropfen einer gesättigten (ca. 8 %igen) methanolischen Natriummethylatlösung zuge-
tropft.

Es kommt kurzzeitig zu einer klaren Lösung, aus der schlagartig farbloses Produkt ausfällt. Man läßt nach Beendigung der Methylatzugabe noch 3 Minuten kochen und danach abkühlen. Der farblose Isopropylester, der in kleinen, schuppigen Kristallen anfällt, wird abgesaugt und mit wenig eisgekühltem Isopropanol nachgewaschen. Nach dem Trocknen an der Luft erhält man 14,6 g (85,4 % d.Th.) Ausbeute, wobei die Substanz bei 141 - 143 °C schmilzt. Das Produkt ist für die Weiterverarbeitung rein genug; löst man eine Probe aus wenig Isopropanol um, so findet man einen Schmelzpunkt von 142 - 144 °C.

DC (FM 1) hRf 79 Fluoreszenzlösung

$C_{13}H_{11}NO_3$ (229,24)

Ber. N 6,11

Gef. N 5,98

IR (KBr): 3150-2960 (verbreitert, strukturiert, C-H),
2225 (C≡N), 1715 (C=O), 1605, 1560, 1450, 1430

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 229 [27, M^+]
187 [100, $(M-C_3H_6)^+$]
170 [52, $(M-C_3H_7O)^+$]

5-Formylbenzofuran-2-carbonsäureisopropylester (2)

11,5 g (50 mmol) 1 werden im 500-ml Rundkolben in einer Mischung aus 200 ml Pyridin, 100 ml Eisessig und 60 ml Wasser gelöst. Weiterhin werden 12 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ und etwa 5 g mit Wasser vorgewaschenes Raney-Nickel zugegeben, und der Ansatz $3\frac{1}{2}$ Stunden in einem auf 50°C temperierten Wasserbad gerührt. Der Ablauf der Reaktion wird dünnschichtchromatographisch geprüft. Nach Beendigung der Reaktionszeit wird der Katalysator von der noch warmen Lösung abgesaugt (Vorsicht!) und mit 30 ml Pyridin nachgewaschen. Das grüngefärbte Filtrat wird in ein mit 1,4 l Wasser gefülltes 2-l Becherglas eingerührt, wobei sich der farblose Aldehyd abscheidet. Man rührt 1 Stunde, läßt eine weitere Stunde absitzen und saugt das amorphe Produkt ab. Man löst aus 50 ml Isopropanol um und erhält nach dem Trocknen an der Luft 8,5 g (72,9 % d.Th.) farblose Kristallschüppchen mit einem Schmelzpunkt von $116 - 117^\circ\text{C}$.

DC (FM 1) hRf 73 Fluoreszenzlöschung

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (232,24)

Ber. C 67,23 H 5,21

Gef. C 67,00 H 5,28

IR (KBr): 3060-2820 (strukturiert, C-H), 1710 (C=O),
1690 (C=O), 1605, 1580, 1560, 1460

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 232 [$80, \text{M}^+$]
189 [$100, (\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7)^+$]
173 [$33, (\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7\text{O})^+$]
161 [$13, (\text{M}-\text{C}_3\text{H}_6, -\text{CHO})^+$]

5-(4-Cyan-2-nitrostyryl)-benzofuran-2-carbonsäureisopropyl-
ester (3)

6,5 g (28 mmol) 2 und 5,7 g (35 mmol) 4-Methyl-3-nitrobenzo-
nitril ⁴⁸⁾ werden im 100-ml Erlenmeyerkolben miteinander ver-
mischt und mit 25 Tropfen Piperidin versetzt. Man verschließt
den Ansatz mit einem durchbohrten Gummistopfen mit aufgesetz-
tem Glasrohr. Das Gemisch wird 16 Stunden im Trockenschrank
auf 100 °C erhitzt.

Nach dem Abkühlen wird der gelbe Reaktionskuchen zerstoßen
und in der Reibschale mit 40 ml Isopropanol angerieben. Man
sammelt das Produkt auf einer Nutsche und löst aus 75 ml Eis-
essig/DMF 2 + 1 um. Die ausgefallenen, sternförmigen, gelben
Kristalle werden abgesaugt und zur weiteren Reinigung mit
50 ml Isopropanol ausgekocht; schließlich erhält man 7,9 g
(75,0 % d.Th.) flockiges Kristallinat mit einem Schmelzpunkt
von 240 - 242 °C.

DC (FM 1) hRf 82 Fluoreszenzlöschung;
hellgelber Fleck auf dem DC⁺

C₂₁H₁₆N₂O₅ (376,37)

Ber. N 7,44

Gef. N 7,44

IR (KBr): 3600-3100 (H-Brücken), 3050-2900 (C-H), 2220 (C≡N),
1715 (C=O), 1700, 1600, 1560 (NO₂), 1515, 1340
(NO₂)

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 376 [100, M⁺]
 359 [33]
 317 [69, (M-C₃H₇O)⁺]

6-Cyan-2-[(2-isopropoxyloxycarbonyl)-benzofuran-5-yl]-indol (4a)

8,0 g (21 mmol) 3 werden zusammen mit 180 ml Triethylphosphit unter Rühren 15 Stunden lang am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Der zunächst braun gefärbte Ansatz hellt sich im Lauf der Reaktion nach gelborange auf. Danach läßt man abkühlen und zieht das Triethylphosphit durch Vakuumdestillation (70 °C, 15 Torr) bei einer Luftbadtemperatur von 160 - 170 °C ab, wobei ein dunkelbrauner, zähflüssiger Rückstand bleibt. Dieser wird mit 70 ml Isopropanol vermischt; man stellt zur Kristallisation 8 Stunden ins Eis-Kochsalz-Bad, wobei sich ein hellgelber, körniger Niederschlag abscheidet. Dieser wird von der Isopropanol-Mutterlauge abgesaugt und aus 120 ml Eisessig/DMF 3 + 1 umgelöst. Man erhält auf diese Weise 3,7 g (50,5 % d.Th.) hellgelbe Kristallnadeln mit einem Schmelzpunkt von 238 - 241 °C.

DC (FM 1) hRf 48 blaue Fluoreszenz

$C_{21}H_{16}N_2O_3$ (344,37)

Ber. N 8,13

Gef. N 8,06

IR (KBr): 3360 (N-H), 2980 (C-H), 2220 (C≡N), 1695 (C=O),
1580, 1450

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 344 [100, M^+]
302 [74, $(M-C_3H_6)^+$]

Aus der Isopropanol-Mutterlauge kristallisiert beim weiteren, längeren Stehen im Kühlschrank eine kleine Menge 4a vermischt mit einem im DC (FM 1) bis hRf 66 laufenden, ebenfalls blau fluoreszierenden Nebenprodukt, das nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel 60 (FM 1) im MS einen Massenpeak $M^+ = 388$ aufweist, und das im IR-Spektrum die Indol-NH-Schwingung nicht mehr zeigt.

2-[(2-Carbamoyl)-benzofuran-5-yl]-6-cyanindol (4b)

3,0 g (8,7 mmol) 4a werden in eine im Eis-Kochsalz-Bad eine Stunde vorgekühlte 0,5-l Gußstahlbombe gegeben. Die Bombe wird mit einem Methanol/Ammoniak-Gemisch beschickt, das man durch zweistündiges Einleiten von getrocknetem Ammoniakgas in 300 ml Methanol im Eis-Kochsalz-Bad gewonnen hat. Man erhitzt die Bombe im Trockenschrank 15 Stunden lang auf 100 °C. Danach wird wieder mit Eis-Kochsalz gekühlt; man öffnet die Bombe und engt die enthaltene Suspension im Vakuum auf ca. 80 ml ein. Das ausgefallene, hellgelbe, körnige Kristallisat wird abgesaugt und an der Luft getrocknet. Es schmilzt bei 324 - 327 °C und ist für die Weiterverarbeitung rein genug. Die Ausbeute beträgt 2,4 g (91,4 % d.Th.). Zur Analyse wird aus Eisessig umgelöst; der Schmelzpunkt steigt dabei auf 332 - 334 °C.

DC (FM 2)	hRf 25	blau fluoreszierend
(FM 4)	hRf 88	blau fluoreszierend

$C_{18}H_{11}N_3O_2$ (301,31)

Ber. N 13,94

Gef. N 12,80

IR (KBr): 3600-3000 (verbreitert, C-H, N-H), 2220 (C≡N),
1660 (C=O), 1590, 1450

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 301 [100, M⁺]

6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[2-(2-imidazolin-2-yl)-benzofuran-5-yl]-indol-dihydrochlorid (5)

Weg I: Darstellung aus 4a über das Thioamid

2,0 g (6,0 mmol) 4a werden in einem Gemisch aus 60 ml DMF und 20 ml Piperidin gelöst; die Lösung wird filtriert. Sodann wird 30 Minuten lang H_2S -Gas eingeleitet, wobei die Farbe der Lösung von gelb nach grün umschlägt; nach einiger Zeit beobachtet man die Bildung langer, farbloser Kristallnadeln. Der Ansatz wird mit einem Stopfen mit Trockenrohr verschlossen und 48 Stunden bei Raumtemperatur in den Abzug gestellt; danach gießt man unter Rühren in 500 ml Wasser. Man läßt absetzen, saugt den gelb gefärbten Niederschlag ab und wäscht mit 100 ml Wasser nach. Der Niederschlag wird auf der Nutsche angetrocknet, indem man 15 Minuten lang Luft durchsaugt. Das Thioamid wird im 100-ml Rundkolben 4 Stunden mit 60 ml 98 %-igem Ethylendiamin am Rückfluß erhitzt, wobei H_2S und NH_3 entweichen. Danach wird das Ethylendiamin im Vakuum abgezogen und der braun gefärbte, zähflüssige Rückstand unter Rühren mit 40 ml Methanol versetzt. Hierbei scheidet sich ein gelber Niederschlag ab, dessen Fällung durch zweistündiges Stellen ins Eisbad vervollständigt wird. Man saugt ab, digeriert in der Kälte unter Rühren mit 30 ml Methanol und trocknet das Produkt sodann im Vakuum über P_2O_5 bei 60 °C. Zur Überführung ins Dihydrochlorid wird die Diimidazolin-Base pulverisiert und in 40 ml 2n HCl gelöst (evtl. etwas erwärmen). Die Lösung wird filtriert und das Dihydrochlorid durch Zugabe von 300 ml Aceton unter Rühren gefällt. Man saugt ab und fällt aus Methanol mit Ether um. Schließlich verbleiben 1,4 g (50,4 % d.Th.) eines hellgelben, feinen Pulvers, das sich oberhalb von 300 °C unter Gasentwicklung zersetzt. Es kann zur weiteren Reinigung aus 150 ml Methanol umgelöst werden. Die Verbindung besitzt eine Wasserlöslichkeit von 0,15 %.

DC (FM 3) hRf 47 grünblaue Fluoreszenz

$C_{22}H_{21}Cl_2N_5O \times 2 H_2O$ (478,35; Base: 369,43)

8,4 mg Einwaage - 0,357 ml 0,1n $AgNO_3$ -Lsg

Ber.	C 55,24	H 5,26	N 14,64	Cl 14,82
Gef.	C 55,18	H 5,08	N 14,59	Cl 15,12

Wassergehalt nach Karl Fischer:	Ber.	7,53 %
	Gef.	6,81 %

IR (KBr): 3600-2700 (stark verbreitert, C-H, N-H),
1650 (C=N), 1590, 1450

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 369 [100, M^+]
340 [73, $(M-CH_2NH)^+$]

UV (Wasser): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-3} M^{-1} cm^{-1}$) 347,3 nm (32,5)
252,6 nm (45,5)

Weg II: Darstellung aus 4a über den Imidoester

2,0 g (6,0 mmol) 4a werden in 300 ml einer Mischung aus getrocknetem Chloroform und abs. Methanol 9 + 1 suspendiert; man leitet in einer 0,7-l Sektflasche im Eisbad 30 Minuten lang getrocknetes HCl -Gas in mäßigem Strom ein. Der Ansatz wird verschlossen 7 Tage liegend geschüttelt, wobei keine klare Lösung entsteht. Danach zieht man am Rotavapor (Wasserbadtemperatur 25 °C) einen Großteil des HCl -Gases sowie ca. $\frac{1}{3}$ des Lösungsmittelgemisches ab und fällen das entstandene Imidoester-Hydrochlorid durch Einrühren von 600 ml absolutem Ether. Der orange gefärbte Niederschlag wird abgesaugt, 15 Minuten in 40 ml absolutem Ether gerührt, erneut abgesaugt und etwa 10 Minuten an der Luft getrocknet. Sodann setzt man unverzüglich mit etwa 20 ml 2n NH_3 -Lösung durch Verreiben in der Reibschale die Imidoester-Base frei, wobei die Flüssigkeit einen pH 9 - 8,5 aufweist, sammelt den Niederschlag auf einer Nutsche und wäscht mit Wasser neutral. Man trocknet im Vakuum bei 20 °C über P_2O_5 und KOH während 24 Stunden und löst danach aus 80 ml Acetonitril um. Die DC-reine (FM 5) Imido-

esterbase wird in 30 ml Ethylendiamin 98 %ig 6 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Danach wird in gleicher Weise wie bei Weg I aufgearbeitet.

Wie sich zeigt, enthält die auf diesem Weg dargestellte Verbindung in beträchtlicher Menge eine Verunreinigung, die im DC (FM 3) einen hRf von 55 aufweist. Die Verunreinigung konnte massenspektrometrisch und mit 1,2-Naphthochinon-4-sulfonsaurem Na als nicht ringgeschlossenes Amid, 6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[2-(N-2-aminoethyl-carbamoyl)-benzofuran-5-yl]-indol-dihydrochlorid ($C_{22}H_{23}Cl_2N_5O_2$), identifiziert werden.

Weg III: Darstellung aus 4b

2,0 g (6,6 mmol) 4b werden in 150 ml wasserfreiem Pyridin und 20 ml Acetonitril zusammen mit 2,0 g (2,6 mmol) P_4S_{10} -Tetra-pyridin-Komplex unter Rühren 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Die anfangs hellgelbe Lösung dunkelt hierbei nach tieforange. Man überprüft dünnschichtchromatographisch den Ablauf der Reaktion, läßt nach Beendigung der Reaktionszeit abkühlen und fällt das Thioamid, indem man unter Rühren ca. 800 ml Wasser zugibt.

Nach dem Absitzen wird das Thioamid abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet (DC: FM 4; hRf 94; gelb gefärbt).

Nach dem Trocknen löst man das Thioamid in einem Gemisch aus 300 ml Acetonitril und 15 ml Ethylendiamin 98 %ig und erhitzt 2 Stunden unter Rühren am Rückfluß. Die bereits während der Reaktionszeit auftretende Fällung läßt man sodann über Nacht vollständig kristallisieren. Nach dem Absaugen und Trocknen an der Luft erhält man als weiteres Zwischenprodukt in guter Reinheit 1,5 g 6-Cyan-2-[2-(2-imidazolin-2-yl)-benzofuran-5-yl]-indol, das mittels IR, MS (Molpeak bei 326; Fragment mit Massenzahl 197) sowie DC (FM 3; hRf 56; grüne Fluoreszenz) hinreichend charakterisiert werden kann.

Dieses Zwischenprodukt wird in 300 ml abs. Methanol suspendiert. Man leitet in einer 0,7-l Sektflasche im Eis-Kochsalz-Bad 45 Minuten lang in mäßigem Strom getrocknetes HCl-Gas ein und

schüttelt den Ansatz 7 Tage lang liegend. Danach engt man im Vakuum auf 70 ml ein und rührt in die Suspension 150 ml absoluten Ether ein. Das ausgefallene, grünstichige Imidoester-Hydrochlorid wird erneut mit 100 ml absolutem Ether aufgeschlämmt, abgesaugt und im Vakuum über KOH getrocknet. Danach wird das im DC einheitliche Hydrochlorid (FM 3; hRf 50; blau fluoreszierend) in 100 ml Methanol im Ultraschallbad bei Raumtemperatur gelöst und mit 3 ml Ethylendiamin versetzt. Der Ansatz wird unter Rühren 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Man versetzt sodann mit einer Spatelspitze Aktivkohle und saugt durch eine vorgewärmte Nutsche über Hartfilter von der Kohle ab. Aus der Lösung kristallisiert beim Abkühlen hellgelbes, leicht grünstichiges 5 aus. Nach dem Absaugen und Trocknen über P_2O_5 und KOH im Vakuum erhält man 1,2 g (37,8 % bezogen auf 4b) eines sehr reinen Produkts, das in den üblichen analytischen Daten (DC, IR, MS, Fluoreszenz, Schmelzverhalten) dem auf Weg I gewonnenen 5 identisch ist; jedoch scheint es dieses in der Reinheit noch zu übertreffen.

6-Formyl-2-[(2-isopropoxyloxycarbonyl)-benzofuran-5-yl]-indol (6)

5,0 g (14,5 mmol) 4a werden im 500-ml Rundkolben in 140 ml Pyridin unter Erwärmen auf 60 °C gelöst; man gibt 70 ml Eisessig zu und hält die Temperatur auf 60 °C. Sodann werden 30 ml Wasser zugefügt, wobei das Ausgangsprodukt in Lösung bleiben sollte. In die hellgelbe Lösung gibt man 10 g $NaH_2PO_2 \cdot xH_2O$ und 4 g mit Wasser vorgewaschenes Raney-Nickel und rührt 2 Stunden im auf 65 °C temperierten Wasserbad. Nach dieser Zeit ist laut dem DC die Reaktion meist beendet; andernfalls versetzt man mit weiteren 4 g $NaH_2PO_2 \cdot xH_2O$ und 2 g gewaschenem Raney-Nickel und rührt noch 1 Stunde bei 65 °C. Man saugt noch warm vom Katalysator ab und rührt das grün gefärbte Filtrat in 1,2 l Wasser ein, wobei ein dicker, gelber Niederschlag entsteht. Nach dem Absitzen wird abgesaugt und im Vakuum über P_2O_5 und KOH getrocknet; nachfolgendes Umlösen aus 60 ml Eis-

essig/DMF 2 + 1 liefert 3,7 g (73,4 % d.Th.) hellgelbe, nadelige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 237 - 239 °C.

DC (FM 2) hRf 70 intensive hellblaue Fluoreszenz
oranger Fleck mit 2,4-Dinitrophenyl-
hydrazin-Sprühareagenz

$C_{21}H_{17}NO_4$ (347,37)

Ber. N 4,03

Gef. N 3,99

IR (KBr): 3360 (N-H), 2970 (C-H), 1690 (C=O), 1670 (C=O),
1600, 1570, 1560, 1530, 1440

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 347 [100, M^+]
305 [85, $(M-C_3H_6)^+$]

6-(4-Cyan-2-nitrostyryl)-2-[(2-isopropoxyloxycarbonyl)-
benzofuran-5-yl]-indol (7)

2,0 g (5,8 mmol) 6 werden mit 3,5 g (22 mmol) 4-Methyl-3-nitrobenzonitril ⁴⁸⁾ in einer Reibschale fein verrieben. Man fügt tropfenweise 1,5 ml Piperidin zu, die man ebenfalls kräftig mit dem Ansatz verreibt. Das Gemisch wird in einen 25-ml Erlenmeyerkolben übergeführt, den man mit einem durchbohrten Stopfen verschließt. Der Ansatz wird 24 Stunden im Trockenschrank auf 100 °C erhitzt, wobei eine dunkelrote Schmelze entsteht, die sich immer mehr verfestigt. Der rot gefärbte Reaktionskuchen wird in der Hitze mit 50 ml Methanol digeriert; danach wird aus 60 ml Eisessig/DMF 1 + 1 umgelöst. Es resultieren 1,9 g (67,1 % d.Th.) feine dunkelrote Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 275 - 276 °C.

DC (FM 2) hRf 77 Fluoreszenzlöschung
gelber Fleck sichtbar

$C_{29}H_{21}N_3O_5$ (491,51)

Ber. N 8,55

Gef. N 8,30

IR (KBr): 3370 (N-H), 2980 (C-H), 2230 (C≡N), 1730 (C=O),
1590, 1520, 1440, 1355 (NO₂)

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 491 [100, M⁺]
459 [8]
445 [4, (M-NO₂)⁺]
432 [9, (M-C₃H₇O)⁺]

6-(6-Cyan-2-indolyl)-2-[(2-isopropoxyloxycarbonyl)-benzofuran-5-yl]-indol (8)

4,5 g (9,2 mmol) 7 werden in 150 ml Triethylphosphit (frisch destilliert) suspendiert und unter Stickstoffbegasung am Rückfluß erhitzt. Das Ausgangsprodukt geht hierbei sehr langsam in Lösung. Die Reaktion ist beendet, wenn alles gelöst ist und der Ansatz eine gelbgrüne Farbe angenommen hat. Dies dauert zwischen 8 und 48 Stunden. Danach läßt man auskühlen und stellt über Nacht ins Eis-Kochsalz-Bad. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig Isopropanol gewaschen. Man erhält ein im DC reines Rohprodukt, welches aus 40 ml Eisessig /DMF 2 + 1 umgelöst wird. Hierbei entstehen feine Kristalle von gelber, leicht grünstichiger Farbe, die bei 290 °C schmelzen, in einer Ausbeute von 2,0 g (47,5 % d.Th.).

DC (FM 2) hRf 62 blaugrüne Fluoreszenz

C₂₉H₂₁N₃O₃ (459,51)

Ber. N 9,14

Gef. N 8,93

IR (KBr): 3380 (N-H), 2970 (C-H), 2205 (C≡N), 1700 (C=O),
1610, 1575, 1560, 1540, 1490, 1445, 1400

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 459 [100, M^+]
 417 [78, $(M-C_3H_6)^+$]

2-[2-(2-Imidazolin-2-yl)-benzofuran-5-yl]-6-[6-(2-imidazolin-2-yl)-2-indolyl]-indol-dihydrochlorid (9)

1,0 g (2,2 mmol) 8 werden in einer Mischung aus 30 ml DMF und 10 ml Piperidin gelöst. In die braun gefärbte Lösung leitet man 25 Minuten lang H_2S -Gas ein; der Ansatz wird mit einem mit Trockenrohr versehenen Stopfen verschlossen und bei Raumtemperatur 48 Stunden in den Abzug gestellt.

Nach dieser Zeit rührt man die Lösung in 400 ml Wasser ein, wobei sich ein voluminöser gelber Niederschlag abscheidet, den man 2 Stunden absitzen läßt. Man saugt ab, wäscht mit 50 ml Wasser nach und saugt auf der Nutsche möglichst trocken. Das Thioamid wird nun mit 30 ml Ethylendiamin 98 %ig 4 Stunden lang am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Danach wird das Ethylendiamin im Vakuum abdestilliert; der verbleibende, zähflüssige Rückstand wird mit 30 ml Methanol versetzt und 2 Stunden ins Eisbad gestellt. Hierbei scheidet sich ein irisierend gelber Niederschlag ab, der auf einer Nutsche gesammelt und mit Wasser neutral gewaschen wird. Das Produkt wird im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Zur Überführung ins Dihydrochlorid wird die so erhaltene Base pulverisiert und in 30 ml 2n HCl gelöst (evtl. leicht erwärmen). Man filtriert und fällt das Dihydrochlorid durch Einrühren von 300 ml Aceton. Nach dem Umfällen aus Methanol mit Ether und dem Trocknen im Vakuum verbleiben 750 mg (61,8 % d.Th.) eines gelben, leicht grünstichigen, körnigen Pulvers, das sich oberhalb von $290^\circ C$ unter Gasentwicklung zersetzt und das eine Wasserlöslichkeit von 0,2 % aufweist.

DC (FM 3)	hRf 35	grüngelbe, sehr helle Fluoreszenz
(FM 4)	hRf 20	grüngelbe, sehr helle Fluoreszenz

$C_{30}H_{26}Cl_2N_6O \times 3 H_2O$ (611,53; Base: 484,57)

9,6 mg Einwaage = 0,327 ml 0,1n $AgNO_3$ -Lsg.

Ber. C 58,92 H 5,27 N 13,74 Cl 11,59

Gef. C 58,05 H 5,27 N 13,50 Cl 12,09

IR (KBr): 3600-2700 (stark verbreitert, C-H, N-H), 1640 (C=N), 1590, 1500, 1450

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 484 [100, M^+]
455 [22, $(M-CH_2NH)^+$]
441 [58, $(M-C_2H_4NH)^+$]

UV (Wasser): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-3} M^{-1} cm^{-1}$) 380,5 nm (49,0)
255,8 nm (51,5)

Die Verbindung kann ebenfalls auf die bei Verbindung 5, Weg II, beschriebene Weise über den Imidoester dargestellt werden, wobei auch hier nicht ringgeschlossenes Amid als Nebenprodukt anfällt.

3.4 Diimidazoline von direkt mit Benzofuran sowie Indol verknüpften Benzimidazolen

5-Cyan-2-(2-imidazolin-2-yl)-benzofuran (10)

a) 5-Cyanbenzofuran-2-carbonsäureamid ²⁷⁾:

Eine 0,5-l Gußstahlbombe wird im Eis-Kochsalz-Bad vorgekühlt und mit 10,0 g (50 mmol) 5-Cyanbenzofuran-2-carbonsäuremethylester ⁴⁰⁾ sowie 350 ml abs. Methanol beschickt, in das man unter Eis-Kochsalz-Kühlung getrocknetes NH_3 -Gas bis zur Sättigung eingeleitet hat (Volumenzunahme ca. 100 ml). Die Bombe wird im Trockenschrank 12 Stunden lang auf 100 °C erhitzt und vor dem Öffnen erneut mit Eis-Kochsalz gekühlt. Nach dem Öffnen engt man die Reaktionslösung, aus der bereits farblose Nadeln auskristallisieren, im Vakuum auf 150 ml ein und stellt über

c) 5-Cyan-2-(2-imidazolin-2-yl)-benzofuran:

4,0 g (20 mmol) 5-Cyanbenzofuran-2-carbonsäurethioamid werden in 250 ml Acetonitril suspendiert; man gibt 10 ml Ethylen-diamin 98 %ig zu und kocht den Ansatz 2 Stunden am Rückfluß. Die Farbe der Lösung ist anfangs tiefgrün, hellt sich jedoch etwas auf. Nach Beendigung der Reaktionszeit läßt man abkühlen und engt die Lösung im Vakuum auf 100 ml ein. Das ausgefallene, hellgelbe, teils körnige, teils schuppig kristalline Produkt wird abgesaugt und mit 30 ml Methanol heiß digeriert. Man erhält 3,3 g (79,0 % d.Th.) der Imidazolinbase, die bei 252 - 255 °C schmilzt. Zur Elementaranalyse wird aus viel Methanol (+Aktivkohle) umgelöst. Der Schmelzpunkt beträgt dann 256 - 258 °C.

DC (FM 4) hRf 89 Fluoreszenzlösung

$C_{12}H_9N_3O \times \frac{1}{3} H_2O$ (217,23; wasserfrei: 211,225)

Ber. C 66,42 H 4,49 N 19,36

Gef. C 67,02 H 4,40 N 19,40

IR (KBr): 3500-2800 (stark verbreitert, strukturiert, N-H, C-H), 2205 ($C\equiv N$), 1600, 1570, 1535, 1480, 1460, 1440

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 211 [55, M^+]
 182 [100, $(M-CH_2NH)^+$]
 169 [7]
 155 [12, $(M-CH_2NH, -HCN)^+$]
 127 [40, $(M-CH_2NH, -HCN, -CO)^+$]

5-Cyan-2-[(2-methoxycarbonyl)-benzofuran-5-yl]-benzimidazol (11a)

a) 5-Carbmethoxyiminobenzofuran-2-carbonsäuremethylester:

5,0 g (25 mmol) 5-Cyanbenzofuran-2-carbonsäuremethylester werden in 300 ml einer Mischung aus getrocknetem Chloroform und abs. Methanol 9 + 1 gelöst; man leitet in einer Sektflasche im Eisbad 30 Minuten lang getrocknetes HCl-Gas ein. Der Ansatz bleibt verschlossen 7 Tage bei Raumtemperatur stehen, wobei aus der zunächst klaren Lösung bereits ein Teil des Imidoester-Hydrochlorids auskristallisiert. Schließlich wird die Lösung auf die Hälfte eingeeengt und die restliche Menge des Imidoester-Hydrochlorids durch Zugabe von 500 ml absolutem Ether unter Rühren gefällt. Der farblose Niederschlag wird abgesaugt und mit kleinen Portionen absolutem Ether HCl-frei gewaschen. Man saugt 15 Minuten lang im Vakuum über KOH etherfrei und setzt dann in der Reibschale mit etwa 50 ml 2n NH_3 -Lösung, Zugabe bis pH 8,5, die Imidoester-Base in Freiheit. Diese wird auf einer Nutsche gesammelt, mit möglichst wenig eiskaltem Wasser neutral gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 und KOH getrocknet. Nach dem Umlösen aus 120 ml Acetonitril erhält man 4,9 g (84,5 % d.Th.) farblose, kugelförmige Kristalle, die im DC einheitlich sind (FM 5, hRf 89, Fluoreszenzlöschung) und die sofort weiterverarbeitet werden.

($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$, 233,23)

b) 5-Cyan-2-[(2-methoxycarbonyl)-benzofuran-5-yl]-benzimidazol:

4,9 g (21 mmol) der unter a) dargestellten Imidoesterbase werden mit 2,8 g (21 mmol) 3,4-Diaminobenzonitril ⁶⁶⁾ in 150 ml Eisessig 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Aus der Lösung fallen bereits in der Siedehitze farblose Kristallnadeln aus; nach Ablauf der Reaktionszeit läßt man abkühlen, saugt den Kristallbrei ab und trocknet an der Luft. Man erhält 5,3 g (67,2 % d.Th., bezogen auf den 5-Cyanbenzofuran-2-carbonsäuremethylester) Ausbeute mit einem Schmelzpunkt von 300 - 302 °C. Durch Umlösen aus DMF/Wasser 1 + 1 läßt sich der Schmelzpunkt auf

302 - 304 °C steigern.

DC (FM 2) hRf 46 schwach blau fluoreszierend

$C_{18}H_{11}N_3O_3$ (317,31)

Ber. N 13,24

Gef. N 13,09

IR (KBr): 3500, 3330 (N-H), 2215 (C≡N), 1695 (C=O), 1620, 1580, 1530, 1430

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 317 [100, M^+]
286 [11, $(M-CH_3O)^+$]

2-[(2-Carbamoyl)-benzofuran-5-yl]-5-cyan-benzimidazol (11b)

5,0 g (16 mmol) 11a werden in eine im Eis-Kochsalz-Bad vorgekühlte 0,5-l Gußstahlbombe gegeben; man füllt mit einem Gemisch aus Methanol und NH_3 auf, das man durch Einleiten von getrocknetem NH_3 -Gas bis zur Sättigung in 300 ml Methanol im Eis-Kochsalz-Bad gewonnen hat. Die Bombe wird verschlossen und im Trockenschrank 15 Stunden auf 100 °C erhitzt; vor dem Öffnen wird sie erneut mit Eis-Kochsalz gekühlt. Die hellgelbe Reaktionslösung wird im Vakuum auf ca. 100 ml eingeengt, wobei sich das farblose Amid in körniger Form abscheidet. Man sammelt den Niederschlag auf einer Nutsche, wäscht mit 20 ml Methanol nach und läßt an der Luft trocknen. Die Verbindung, die in einer Ausbeute von 4,1 g (86,1 % d.Th.) anfällt, schmilzt unterhalb von 360 °C nicht. Zur Analyse wird aus Eisessig umgelöst, danach mit heißem Methanol digeriert.

DC (FM 4) hRf 70 blaue Fluoreszenz

$C_{17}H_{10}N_4O_2$ (302,30)

Ber. N 18,53

Gef. N 18,41

IR (KBr): 3500-3000 (verbreitert, strukturiert, C-H, N-H),
2225 (C≡N), 1675 (C=O), 1620, 1530

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 302 [100, M⁺]
286 [9, (M-NH₂)⁺]

5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[2-(2-imidazolin-2-yl)-benzofuran-5-yl]-benzimidazol-trihydrochlorid (12)

Weg I: Darstellung aus 11a

2,0 g (6,0 mmol) 11a werden in einem Gemisch aus 50 ml DMF und 20 ml Piperidin gelöst; man leitet 25 Minuten lang H₂S-Gas ein, verschließt mit einem Stopfen mit Trockenrohr und stellt 48 Stunden bei Raumtemperatur in den Abzug. Nach dieser Zeit wird die braun gefärbte Lösung in 600 ml Eiswasser eingerührt, wobei sich gelbes Thioamid abscheidet. Dieses wird nach dem Absetzen abgesaugt, mit 100 ml Eiswasser gewaschen und auf der Nutsche trockengesaugt. Danach wird in einen 100-ml Rundkolben übergeführt und mit 50 ml Ethylendiamin 98 %ig 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Ethylendiamin wird im Vakuum abdestilliert; der verbleibende, hellbraune, zähflüssige Rückstand wird mit 40 ml Methanol vermischt. Man stellt ins Eisbad, wobei sich im Lauf einer Stunde hellgelbes, fast farbloses Produkt abscheidet. Dieses wird abgesaugt, mit 30 ml Methanol 1 Stunde im Eisbad gerührt und erneut auf einer Nutsche gesammelt. Danach wird in 30 ml 2n HCl gelöst; die Lösung wird filtriert. Man versetzt unter Rühren langsam mit 300 ml Aceton, wobei sich das Trihydrochlorid der gewünschten Verbindung in gallertiger Form farblos abscheidet. Durch Umfällen aus Methanol mit Ether erhält man schließlich ein farbloses, körniges Produkt, das sich oberhalb von 340 °C zersetzt, in einer Ausbeute von 1,3 g (43,0 % d.Th.). Die Verbindung löst sich zu 0,1 % in Wasser.

DC (FM 3) hRf 8 blaue Fluoreszenz

$C_{21}H_{21}Cl_3N_6O \times 2 H_2O$ (515,83; Base: 370,42)

8,9 mg Einwaage - 0,510 ml 0,1n $AgNO_3$ -Lsg.

Ber.	C 48,89	H 4,88	N 16,29	Cl 20,62
Gef.	C 49,71	H 4,97	N 16,30	Cl 20,34

Wassergehalt nach Karl Fischer:	Ber.	6,99 %
	Gef.	7,75 %

IR (KBr): 3600-2300 (sehr stark verbreitert, N-H, C-H),
1690, 1590-1550 (verbreitert)

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 370 [100, M^+]
341 [64, $(M-CH_2NH)^+$]

UV (Wasser): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-3} M^{-1} cm^{-1}$) 310,2 nm (45,0)
242,8 nm (61,0)

Die Verbindung lässt sich auch nach der bei Verbindung-5, Weg II, beschriebenen Verfahrensweise darstellen; jedoch schließt der Ester in 2-Stellung am Benzofuran auch hier nicht vollständig den Ring zum Imidazolin. Der Ringschluß kann auch durch Arbeiten im Autoklaven bei 150 °C nicht vollständig vollzogen werden. Da die Reinigung des Endprodukts demzufolge sehr arbeitsaufwendig (mehrfaches Umfällen) und verlustreich ist, sollte das Verfahren über den Imidoester nicht angewandt werden, obwohl ein Vorteil aufgrund der Möglichkeit schwefelfreien Arbeitens nicht von der Hand zu weisen ist.

Weg II: Darstellung aus 10

2,0 g (9,5 mmol) 10 werden in 250 ml einer Mischung aus getrocknetem Chloroform und abs. Methanol 4 + 1 gelöst. Man leitet in einer 0,7-l Sektflasche im Eisbad 40 Minuten lang getrocknetes HCl-Gas in mäßigem Strom ein, verschließt die Flasche und läßt 7 Tage bei Raumtemperatur stehen. Nach dieser Zeit zieht man im Vakuum einen Großteil des HCl-Gases und etwa $\frac{1}{3}$ des Lösungsmittelgemisches ab und fällt das entstandene

Imidoester-Hydrochlorid durch Einrühren von 300 ml absolutem Ether. Man saugt ab, wäscht mit 50 ml absolutem Ether nach und trocknet 1 Stunde im Vakuum über KOH. Danach wird mit 2n NH_3 -Lösung in der Reibschale bis zur alkalischen Reaktion, pH 8,5 angeteigt, wobei sich die Mischung verflüssigt. Nach kurzer Zeit scheidet sich ein farbloses Öl ab, das schnell durchkristallisiert. Man saugt den Kristallbrei ab, wäscht mit wenig eiskaltem Wasser neutral und trocknet im Vakuum über P_2O_5 ; man erhält als Zwischenprodukt 1,9 g der DC-reinen Imidoester-Base (FM 3; hRf 68; Fluoreszenzlösung).

Das Zwischenprodukt (1,9 g = 7,8 mmol) wird zusammen mit 1,25 g (7,0 mmol) 2-(3,4-Diaminophenyl)-2-imidazolin-Base ⁷¹⁾ ⁷²⁾ in 200 ml Eisessig 4 Stunden lang unter Rühren auf 80 °C erhitzt. Nach dieser Zeit wird im Vakuum auf 25 ml eingengt. Hierbei fällt in der Kälte ein farbloser Niederschlag aus, der abgesaugt und in 30 ml 2n HCl aufgenommen wird. Die Lösung wird filtriert und unter Rühren mit 300 ml Aceton versetzt. Das gallertig anfallende, farblose Trihydrochlorid wird abgesaugt und aus Methanol mit Ether umgefällt. Nach dem Trocknen im Vakuum bei Raumtemperatur erhält man schließlich 1,8 g (37,9 % d.Th.) eines farblosen, körnigen Produkts, das in den analytischen Daten mit dem auf Weg I gewonnenen Produkt identisch ist.

Weg III: Darstellung aus 11b

3,0 g (9,9 mmol) 11b werden zusammen mit 2,5 g (3,3 mmol) P_4S_{10} -Tetrapyridin-Komplex in einem Gemisch aus 250 ml Pyridin und 10 ml Acetonitril 4 Stunden am Rückfluß gekocht; nach dieser Zeit ist im DC das Ausgangsprodukt verschwunden; andernfalls fügt man 1,0 g (1,3 mmol) des Komplexes zu und erhitzt eine weitere Stunde am Rückfluß. Danach läßt man abkühlen und fällt das entstandene Thioamid, indem man unter Rühren 1,2 l Wasser zugibt. Der gelbe, flockige Niederschlag wird nach dem Absitzen abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Das DC-reine Thioamid (FM 4; hRf 80) wird ohne nähere Charakterisierung weiterverarbeitet.

Es wird dazu in 200 ml Acetonitril suspendiert. Nach Zugabe von 15 ml Ethylendiamin 98 %ig erhitzt man 2 Stunden am Rückfluß, wobei das Thioamid in Lösung geht, welche eine dunkelgrüne Farbe annimmt. Danach läßt man abkühlen, wobei sich die Farbe der Lösung nach hellgelb verändert und stellt zur Kristallisation über Nacht ins Eis-Kochsalz-Bad. Der farblose, kristalline Niederschlag wird abgesaugt und mit 20 ml heißem Methanol digeriert. Man erhält nach dem Trocknen an der Luft 1,5 g des DC-reinen Produkts mit der Imidazolin-Gruppe am C-2 des Benzofurans. (DC: FM 4; hRf 65; blau fluoreszierend). Das erhaltene Zwischenprodukt wird in 30 ml Ethylendiamin suspendiert; in die Suspension wird 5 Minuten lang H_2S -Gas eingeleitet. Man erhitzt 2 Stunden am Rückfluß, wobei eine grüne Lösung entsteht. Nach dieser Zeit wird das Ethylendiamin im Vakuum abdestilliert; der dunkelbraun gefärbte Rückstand wird mit 25 ml Methanol versetzt, wobei sofort farblose Diimidazolin-Base ausfällt. Zur Vervollständigung der Fällung stellt man 1 Stunde ins Eisbad; der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen. Danach wird über P_2O_5 und KOH im Vakuum getrocknet. Zur Überführung ins Trihydrochlorid löst man das farblose Pulver in 30 ml 2n-HCl und filtriert über Hartfilter. Man fällt durch Einrühren von 300 ml Aceton, wobei das Trihydrochlorid der Verbindung in flockiger Form anfällt. Schließlich fällt man aus Methanol mit Ether um und erhält nach dem Trocknen bei Raumtemperatur im Vakuum über P_2O_5 und KOH 1,6 g (31,2 % d.Th., bezogen auf 11b) eines sehr reinen Produkts, das sich in allen analytische Daten (DC, IR, MS, Schmelzverhalten) mit dem auf anderen Wegen erhaltenen 12 identisch erweist.

6-Cyan-2-(2-imidazolin-2-yl)-indol (13)

5,0 g (27 mmol) 6-Cyanindol-2-carbonsäureamid²⁰⁾ werden zusammen mit 3,5 g (4,6 mmol) P_4S_{10} -Tetrapyridin-Komplex (Söder-Reagenz) in einer Mischung aus 50 ml Pyridin und 50 ml Acetonitril 4 Stunden lang am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dieser Zeit ist im DC (FM 4) das Ausgangsprodukt verschwunden und ein intensiv gelb gefärbter Fleck entstanden (hRf 91). Nach dem Abkühlen fällt man das entstandene Thioamid durch Einrühren in 500 ml Wasser. Man läßt 3 Stunden rühren, saugt dann ab und wäscht mit 200 ml Wasser nach. Das DC-einheitliche Thioamid wird nicht näher charakterisiert, sondern nach dem Trocknen bei Raumtemperatur im Vakuum über P_2O_5 und KOH in einer Mischung aus 400 ml Acetonitril und 12 ml Ethylendiamin 98 %ig gelöst und 90 Minuten am Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit läßt man abkühlen und versetzt die hellbraun gefärbte Reaktionslösung mit 200 ml Wasser; das Acetonitril wird nun im Vakuum abgezogen, wobei sich aus der Lösung hellgelbes, körniges Produkt abscheidet, das abgesaugt und mit 100 ml Wasser neutral gewaschen wird. Zur Reinigung löst man unter leichtem Erwärmen in 30 ml DMF, filtriert und fällt durch Einrühren von 60 ml Wasser. Man erhält 3,0 g (53,2 % d.Th.) farblose Nadeln, welche bei 275 - 279 °C unter Gasentwicklung und Verfärbung schmelzen.

DC (FM 4) hRf 55 schwache blaue Fluoreszenz

$$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4 \quad (210, 24)$$

Ber. C 68,56 H 4,79 N 26,65

Gef. C 68,25 H 4,96 N 26,45

IR (KBr): 3340 (N-H), 2215 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1615, 1525, 1445

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.)	210 [100, M^+]
	181 [81, $(M-CH_2NH)^+$]

5-Cyan-2-[(2-methoxycarbonyl)-6-indolyl]-benzimidazol (14)

10,0 g (50 mmol) 6-Cyanindol-2-carbonsäuremethylester ⁷⁰⁾ werden in 400 ml einer Mischung aus getrocknetem Chloroform und abs. Methanol 10 + 1 suspendiert; man überführt in eine 0,7-l Sektflasche und leitet unter Eis-Kochsalz-Kühlung 45 Minuten lang getrocknetes HCl-Gas in die Mischung ein. Die Flasche wird verschlossen und 10 Tage lang liegend geschüttelt. Nach dieser Zeit engt man die Lösung im Vakuum auf etwa $\frac{2}{3}$ ein und gießt sie dann unter Rühren in 1 l absoluten Ether. Nach 15-minütigem Rühren läßt man absitzen und saugt das ausgefallene Imidoester-Hydrochlorid ab. Der Niederschlag wird mit 300 ml absolutem Ether weitere 15 Minuten gerührt, erneut abgesaugt und im Vakuum während 15 Minuten etherfrei gesaugt. Das farblose Pulver wird in der Reibschale mit etwa 100 ml 2n NH₃-Lösung angeteigt bis zur alkalischen Reaktion, pH 8,5; man sammelt die Imidoester-Base auf einer Nutsche, wäscht mit Wasser neutral und trocknet im Vakuum über P₂O₅. Nach dem Umlösen aus 90 ml Acetonitril fallen 9,5 g farblose Kristallnadeln an, die im DC einheitlich sind (FM 2; hRf 28; blaue Fluoreszenz) und die sofort weiterverarbeitet werden. 9,5 g (41 mmol) der wie eben beschrieben hergestellten 6-Carb-methoxyiminoindol-2-carbonsäuremethylester-Base werden zusammen mit 5,5 g (41 mmol) 3,4-Diaminobenzonitril ⁶⁶⁾ in 250 ml Eisessig 90 Minuten am Rückfluß gekocht, wobei aus der zunächst hellbraunen Lösung nach kurzer Zeit farbloses Produkt ausfällt. Nach Ablauf der Reaktionsdauer läßt man abkühlen, engt auf etwa 100 ml ein und läßt über Nacht stehen, um die Kristallisation zu vervollständigen. Danach saugt man ab und erhält in ausgezeichneter Reinheit 10,1 g (63,9 % d.Th.) farblose Kristallnadeln mit einem Schmelzpunkt von 302 - 304 °C, der durch Auskochen mit Methanol auf 305 - 306 °C gesteigert werden kann.

DC (FM 2) hRf 44 blaue Fluoreszenz

C₁₈H₁₂N₄O₂ (316,32)

Ber. N 17,71

Gef. N 17,27

IR (KBr): 3600-3000 (stark verbreitert, C-H, N-H), 2210
(C≡N), 1690 (C=O), 1610, 1560, 1515, 1430

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 316 [100, M⁺]
284 [66, (M-CH₄O)⁺]
256 [30, (M-C₂H₄O₂)⁺]

5-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[2-(2-imidazolin-2-yl)-6-indolyl]-
benzimidazol-trihydrochlorid (15)

Weg I: Darstellung aus 14

2,0 g (6,3 mmol) 14 werden in einem Gemisch aus 60 ml DMF und 20 ml Piperidin gelöst. In den Ansatz wird 30 Minuten lang H₂S-Gas eingeleitet, wobei sich die Lösung von hellgelb nach grünbraun verfärbt. Man verschließt mit einem Stopfen mit Trockenrohr und läßt 48 Stunden bei Raumtemperatur im Abzug stehen. Danach wird der Ansatz unter Rühren in 500 ml Wasser gegossen. Das ausgefallene, gelbe Thioamid wird nach dem Absetzen abgesaugt, mit 100 ml Wasser gewaschen und auf der Nutsche trockengesaugt. Zur Überführung ins Diimidazolin wird das Thioamid im 100-ml Rundkolben 4 Stunden in 40 ml Ethylen-diamin 98 %ig am Rückfluß gekocht. Danach wird das Ethylen-diamin im Vakuum abgezogen; der braune, pastöse Rückstand wird mit 50 ml Methanol versetzt und ins Eisbad gestellt. Hierbei scheidet sich ein hellgelber Niederschlag ab, der nach 2 Stunden abgesaugt und mit möglichst wenig eisgekühltem Methanol neutral gewaschen wird. Die Trocknung erfolgt im Vakuum über P₂O₅.

Das hellgelbe Pulver wird ins Trihydrochlorid übergeführt, indem man in 30 ml 2n HCl löst, die Lösung filtriert und durch Zugabe von 300 ml Aceton unter Rühren fällt. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt und aus Methanol mit Ether umgefällt.

Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 und KOH erhält man schließlich 1,5 g (49,5 % d.Th.) eines flockigen, gelben Produktes, das sich oberhalb von $340^\circ C$ unter Sintern schwarz färbt; die Wasserlöslichkeit beträgt 0,5 %.

DC (FM 3) hRf 32 blaue Fluoreszenz

$C_{21}H_{22}Cl_3N_7 \times 2,5 H_2O$ (523,85; Base: 369,43)

12,4 mg Einwaage - 0,701 ml 0,1n $AgNO_3$ -Lsg.

Ber. C 48,15 H 5,20 N 18,72 Cl 20,30

Gef. C 48,36 H 5,25 N 18,59 Cl 20,08

Wassergehalt nach Karl Fischer: Ber. 8,60 %

Gef. 7,55 %

IR (KBr): 3600-2500 (sehr stark verbreitert, C-H, N-H),
1600, 1560

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 369 [100, M^+]
340 [63, $(M-CH_2NH)^+$]

UV (Wasser): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-3} M^{-1} cm^{-1}$) 339,0 nm (45,5)
251,3 nm (44,0)

Die Verbindung kann auch aus 14 über den Imidoester dargestellt werden; es ist die bei Verbindung 5, Weg II, beschriebene Methode analog anzuwenden. Auch hier fällt auf, daß neben dem gewünschten Produkt in gewissem Maß ein Nebenprodukt auftritt, das als in 2-Stellung am Indol nicht ringgeschlossenes Amid anzusehen ist (MS-Daten), und das durch Umfällen nur unter erheblichen Verlusten abzutrennen ist.

Weg II: Darstellung aus 13

2,1 g (10 mmol) 13 werden in 80 ml getrocknetem Chloroform suspendiert und 8 ml abs. Methanol zugegeben. Man leitet im Eisbad in einer 0,25-l Sektflasche in mäßigem Strom 30 Minuten

lang getrocknetes HCl-Gas ein, verschließt die Flasche und schüttelt 4 Tage liegend. Danach engt man den Ansatz im Vakuum auf die Hälfte ein und füllt das entstandene 6-Carb-methoxyimino-2-(2-imidazolin-2-yl)-indol-dihydrochlorid durch Einrühren von 300 ml absolutem Ether. Nach dem Absaugen und Digerieren mit 60 ml absolutem Ether erhält man ein farbloses Produkt, das kurz, etwa 10 Minuten, an der Luft getrocknet wird. Zur Freisetzung der Base führt man in eine Reibschale über und stellt durch Anteigen mit 2n NH_3 -Lösung einen pH von 8,5 ein, wobei die Farbe nach hellgelb umschlägt. Man saugt scharf ab und rührt das erhaltene Produkt 1 Stunde in 60 ml Methanol/Ether 4 + 1. Die hellgelbe, körnige Substanz wird sodann abgesaugt und im Vakuum über P_2O_5 und KOH getrocknet. Es verbleiben 2,1 g eines DC-reinen Imidoesters (FM 4, hRf 43, hellblaue Fluoreszenz), welcher direkt zur Herstellung von 15 Verwendung findet.

Für die Darstellung von 15 werden 2,1 g (8,7 mmol) der wie eben beschrieben gewonnenen 6-Carb-methoxyimino-2-(2-imidazolin-2-yl)-indol-Base zusammen mit 1,4 g (8,0 mmol) 2-(3,4-Diaminophenyl)-2-imidazolin-Base ⁷¹⁾ ⁷²⁾ in 100 ml Eisessig gelöst; man erhitzt unter Rühren 4 Stunden auf 80 °C. Danach wird der Eisessig im Vakuum bis auf ca. 30 ml abgezogen, wobei sich hellgelbes Produkt abscheidet. Der Niederschlag wird nach dem Abkühlen abgesaugt, in 40 ml 2n HCl gelöst und durch Zugabe von 300 ml Aceton gefällt, wobei man kräftig rührt. Das körnige, gelbe Trihydrochlorid wird aus Methanol mit Ether umgefällt und danach im Vakuum über P_2O_5 und KOH getrocknet. Man erhält schließlich 2,0 g (38,2 % d.Th.) eines hellgelben Pulvers, das in allen analytischen Daten (MS, IR, DC, Mischschmelzverhalten) mit dem auf Weg I gewonnenen Produkt identisch ist.

5-[5-(2-Imidazolin-2-yl)-benzimidazol-2-yl]-2-[2-(2-imidazolin-2-yl)-6-indolyl]-benzimidazol-tetrahydrochlorid (16)

Zur Darstellung von 16 werden 480 mg (2,0 mmol) 6-Carbmethoxyimino-2-(2-imidazolin-2-yl)-indol-base (Darstellung siehe bei Verbindung 15, Weg II) mit 530 mg (1,8 mmol) 2-(3,4-Diaminophenyl)-5-(2-imidazolin-2-yl)-benzimidazol ⁶³⁾ in 50 ml Eisessig gelöst. Die hellgelbe Lösung wird unter Rühren 6 Stunden am Rückfluß gekocht, wobei sich langsam ein gelber Niederschlag abscheidet, der nach Beendigung der Reaktion noch heiß abgesaugt wird. Das körnige Produkt wird im Vakuum über KOH getrocknet.

Danach wird unter Erwärmen in 15 ml abs. Methanol gelöst; das Tetrahydrochlorid wird durch Zugabe von 50 ml salzsaurem Ether gefällt. Nach dem Absaugen und Trocknen im Vakuum über P₂O₅ und KOH verbleiben 500 mg (38,5 % d.Th.) eines gelben Pulvers, das sich oberhalb von 340 °C unter Dunkelfärbung zersetzt und das sich in Wasser zu 0,1 % löst.

DC (FM 3) hRf 0 gelbe Fluoreszenz

C₂₈H₂₇Cl₄N₉ × 2 H₂O (667,43; Base: 485,56)

10,5 mg Einwaage - 0,620 ml 0,1n AgNO₃-Lsg.

Ber. C 50,39 H 4,68 N 18,89 Cl 21,25

Gef. C 50,96 H 4,54 N 18,73 Cl 20,96

IR (KBr): 3600-2300 (sehr stark verbreitert, C-H, N-H),
1610-1550 (verbreitert, strukturiert), 1440

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 485 [100, M⁺]
468 [16]
456 [72, (M-CH₂NH)⁺]
442 [84, (M-C₂H₄NH)⁺]

UV (Wasser): $\lambda_{\max}$ (ε × 10⁻³ M⁻¹ cm⁻¹) 360,2 nm (61,0)
255,3 nm (46,0)

3.5 Derivate des 2-Phenylindols

4-Formylbenzamid (17) ¹⁰³⁾

10,0 g (76 mmol) 4-Cyanbenzaldehyd ⁸¹⁾ werden in einer Mischung aus 80 ml getrocknetem Chloroform und 20 ml abs. Methanol gelöst. Man überführt die Lösung in eine Waschflasche und leitet im Eisbad in mäßigem Strom 40 Minuten lang getrocknetes HCl-Gas ein; die Waschflasche wird dicht verschlossen und 48 Stunden in den Kühlschrank gestellt. Nach dieser Zeit engt man die hellorange Lösung im Vakuum bei 20 °C auf etwa die Hälfte ein und fällen das farblose 4-Formylbenzimidomethylester-hydrochlorid durch Zugabe von 300 ml absolutem Ether unter Rühren. Das Imidoester-Hydrochlorid wird abgesaugt und 2 x mit je 50 ml absolutem Ether je 15 Minuten digerierend gerührt. Nach 10-minütigem Trocknen an der Luft wird das Zwischenprodukt unter Rühren 30 Minuten lang in 100 ml Eisessig am Rückfluß gekocht; danach destilliert man ³/₄ des Lösungsmittels im Vakuum ab. Der orange gefärbte Rest wird mit 150 ml Wasser versetzt und 2 Stunden ins Eisbad gestellt. Das ausgefallene, farblose 4-Formylbenzamid wird abgesaugt und an der Luft getrocknet. Es fällt in einer Ausbeute von 8,7 g (76,5 % d.Th.) an und schmilzt bei 156 - 157 °C; die Reinheit ist für die Piperidinkondensation ausreichend. Für die Analyse wird aus Methanol umgelöst. Der Schmelzpunkt beträgt dann 157 - 159 °C. (Fp._{Lit.} 103): 75 °C !).

DC (FM 2)	hRf 30	Fluoreszenzlösung
		Orangefärbung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung

$C_8H_7NO_2$ (149,15)

Ber. N 9,39

Gef. N 9,33

IR (KBr): 3340-3060 (verbreitert, strukturiert, Amid N-H),

1700-1620 (verbreitert, strukturiert, C=O), 1590,
1550, 1490

MS: $\frac{m}{e}$ (rel.Int.) 149 [91, M^+]
 133 [100, $(M-NH_2)^+$]
 105 [39]

4-(4-Cyan-2-nitrostyryl)-benzamid (18)

3,0 g (20 mmol) 17 werden zusammen mit 3,5 g (22 mmol) 4-Methyl-3-nitrobenzonitril⁴⁸⁾ und 1,0 ml Piperidin verrieben und in einen 100-ml Erlenmeyerkoben überführt. Man verschließt mit einem durchbohrten Gummistopfen und stellt 15 Stunden bei 100 °C in den Trockenschrank. Die Masse sintert hierbei und färbt sich hellgelb.

Nach Beendigung der Reaktionszeit schlämmt man den Reaktionskuchen mit 40 ml Aceton auf, saugt das hellgelbe Pulver ab und löst aus Eisessig/DMF um, indem die Substanz in 40 ml kochendem Eisessig aufgeschlämmt und DMF in kleinen Portionen bis zur Lösung zugegeben wird. Man erhält auf diese Weise 3,3 g (56,0 % d.Th.) gelbe Kristallnadeln, die nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 bei 277 - 279 °C schmelzen. Durch Umlösen aus wenig Ethanol kann der Schmelzpunkt auf 281 - 282 °C gesteigert werden.

DC (FM 2) hRf 42 Fluoreszenzlöschung

$C_{16}H_{11}N_3O_3$ (293,28)

Ber. N 14,33

Gef. N 14,07

IR (KBr): 2220 ($C\equiv N$), 1670-1650 (verbreitert, Amid C=O, N-H),
 1605, 1540, 1515, 1405, 1340 (NO_2)

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 193 [16, M⁺]
 276 [20, (M-NH₃)⁺]
 117 [100]

4-Formylbenzoesäuremethylester ¹⁴⁾ 83)

a) 4-Cyanbenzoesäuremethylester ⁸³⁾

25,0 g (116 mmol) 4-Brombenzoesäuremethylester ⁷⁴⁾ werden mit 25,0 g (280 mmol) CuCN im 100-ml Erlenmeyerkolben vermischt und mit 60 ml N-Methylpyrrolidon ¹⁰¹⁾ versetzt. Der Ansatz wird unter Rühren auf der Heizplatte 45 Minuten lang auf 178 - 180 °C erhitzt. Man läßt die dunkelbraune Schmelze auf etwa 90 °C abkühlen und gießt sie vor dem Erstarren unter Rühren in 120 ml Chloroform. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und weitere 3 x mit je 120 ml Chloroform ausgekocht.

Die vereinigten Filtrate werden je 2 x zunächst mit 500 ml 2n HCl, dann mit 500 ml Wasser gewaschen; danach wird 1 Stunde über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet. Das Chloroform wird im Vakuum abdestilliert, wobei ein rotbraunes Öl zurückbleibt. Dieses wird mit 250 ml kaltem Wasser versetzt und gut durchgeschüttelt. Hierbei scheiden sich hellrote Kristallnadeln ab, die abgesaugt und mit etwas Eiswasser gewaschen werden. Die Kristalle werden aus 100 ml Methanol/Wasser 1 + 1 umgelöst. Man erhält schließlich 14,0 g (74,8 % d.Th.) farblose Kristallschuppen mit einem Schmelzpunkt von 60 - 61 °C.

(Fp._{Lit.} 83): 62 °C).

DC (FM 1) hRf 78 Fluoreszenzlösung

C₉H₇NO₂ (161,16)

b) 4-Formylbenzoesäuremethylester ⁸³⁾

10,0 g (62 mmol) 4-Cyanbenzoesäuremethylester werden in einem Gemisch aus 100 ml Pyridin, 50 ml Eisessig und 50 ml Wasser im 250-ml Rundkolben mit 10 g $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und 4 g mit Wasser vorgewaschenem Raney-Nickel 4 Stunden bei 45 °C gerührt. Der Verlauf der Reaktion wird dünnschichtchromatographisch überprüft.

Nach Beendigung der Reaktion wird die noch warme Lösung vom Katalysator abgesaugt und mit 30 ml Pyridin nachgewaschen. Das grün gefärbte Filtrat wird mit 1,2 l Wasser versetzt und über Nacht im Eisbad gerührt. Der ausgefallene Aldehyd wird abgesaugt und aus 100 ml Wasser unter Zusatz von 5 ml Eisessig und einer Spatelspitze Aktivkohle umgelöst. Man erhält 6,8 g (66,8 % d.Th.) weiße Kristallschuppen mit einem Schmelzpunkt von 59 - 61 °C. (Fp._{Lit.} 69): 61. - 63 °C). Die Substanz erweist sich laut DC und Mischschmelzverhalten als identisch mit dem nach H o l z h e i d ¹⁴⁾ dargestellten Produkt.

DC (FM 1)	hRf 75	Fluoreszenzlöschung
		anfärbbar mit 2,4-Dinitrophenyl-
		hydrazin-Sprühareagenz

$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3$ (164,16)

2-(4-Carbamoylphenyl)-6-cyanindol (19)

Weg I: Darstellung aus 18

5,0 g (17 mmol) 18 werden in 180 ml Triethylphosphit 15 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Hierbei entsteht während des gesamten Reaktionsverlaufs keine klare Lösung; die Umsetzung kann jedoch dünnschichtchromatographisch verfolgt werden. Danach wird das Triethylphosphit im Vakuum bei einer Temperatur von 70 °C abdestilliert. Der zähflüssige, braune Rückstand wird unter Rühren mit 50 ml Methanol versetzt und ins Eis-Kochsalz-Bad gestellt. Hierbei scheidet sich aus der Lösung ein

hellgelber Niederschlag ab, der nach 6 Stunden abgesaugt und mit einigen ml eisgekühltem Methanol digeriert wird. Nach dem Trocknen bei 60 °C erhält man schließlich 2,2 g (49,4 % d.Th.) eines hellgelben Pulvers, das bei 292 - 293 °C schmilzt.

DC (FM 2)	hRf 16	hellblaue Fluoreszenz
(FM 4)	hRf 82	hellblaue Fluoreszenz

$C_{16}H_{11}N_3O$ (261,29)

Ber. N 16,08

Gef. N 15,60

IR (KBr): 3360 (N-H), 3150 (N-H), 2200 (C≡N), 1640 (C=O),
1600, 1550, 1490, 1445, 1420

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 261 [100, M^+]
245 [35, (M-NH₂)⁺]
216 [32]
190 [27]

Weg II: Darstellung aus 6-Cyan-2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-indol

5,0 g (18 mmol) 6-Cyan-2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-indol, das nach den Angaben von H o l z h e i d ¹⁴⁾ aus 4-Formylbenzoesäuremethylester dargestellt werden kann, werden in eine 0,5-l Gußstahlbombe gegeben, die man im Eis-Kochsalz-Bad vorgekühlt hat. Die Bombe wird aufgefüllt mit einer Lösung von NH₃ in Methanol, die man durch Einleiten von getrocknetem NH₃-Gas in 350 ml Methanol im Eis-Kochsalz-Bad gewonnen hat (Volumenzunahme ca. 100 ml). Man verschraubt die Bombe und erhitzt sie 24 Stunden im Trockenschrank auf 100 °C. Danach wird sie vor dem Öffnen erneut mit Eis-Kochsalz gekühlt.

Die Reaktionslösung wird im Vakuum auf ca. 40 ml eingeeengt, wobei grobkristallines, hellgelbes Amid ausfällt. Man stellt 1 Stunde ins Eisbad, saugt ab und trocknet den Kristallkuchen an der Luft. Die Ausbeute beträgt 4,0 g (84,6 % d.Th.);

die Substanz schmilzt bei 292 - 293 °C.

Die Identität mit auf Weg I gewonnenen Produkt läßt sich mittels DC, IR, MS sowie Mischschmelzverhalten sichern.

6-Cyan-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)-phenyl]-indol (20)

1,8 g (6,9 mmol) 19 werden zusammen mit 1,0 g (1,3 mmol) P_4S_{10} -Tetrapyridin-Komplex in einer Mischung aus 70 ml getrocknetem Chlorbenzol und 30 ml Pyridin 4 Stunden lang am Rückfluß gekocht, wobei sich die Farbe der Lösung von gelb in Richtung orangebraun vertieft. Das Lösungsmittelgemisch wird im Vakuum (15 Torr) bei 25 °C abdestilliert; man schlämmt den erhaltenen, gelben Rückstand mit 50 ml Wasser auf. Die Suspension wird 1 Stunde gerührt; danach saugt man ab, wäscht mit 50 ml Wasser und trocknet auf der Nutsche mittels Durchsaugen von Luft. Das Thioamid zeigt im DC (FM 3) einen hRf von 29 und ist als leuchtend gelber Fleck auf der Platte leicht zu identifizieren. Zur Weiterverarbeitung führt man in einen 250-ml Rundkolben über, versetzt mit einem Gemisch aus 100 ml Acetonitril und 6 ml Ethylendiamin und erhitzt 1 Stunde am Rückfluß zum Sieden. Man fügt nach dem Abkühlen 50 ml Wasser zu und zieht das Acetonitril im Vakuum ab. Hierbei fällt hellgelbes, flockiges Produkt aus, das abgesaugt und mit 50 ml Wasser neutral gewaschen wird.

Nach dem Trocknen bei Raumtemperatur im Vakuum über P_2O_5 löst man aus 20 ml Methanol um und erhält 1,2 g (57,2 % d.Th.) feine, hellgelbe Kristalle, die ab 285 °C sintern und sich bei 292 °C unter Dunkelfärbung zersetzen.

DC (FM 4) hRf 63 blaue Fluoreszenz

$C_{18}H_{14}N_4 \cdot x H_2O$ (304,35; wasserfrei: 286,34)

Ber. C 71,04 H 5,29 N 18,41

Gef. C 71,16 H 4,92 N 18,40

IR (KBr): 3500-2500 (stark verbreitert, strukturiert, C-H, N-H), 2200 (C≡N), 2030, 1590, 1490

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 286 [85, M⁺]
257 [100, (M-CH₂NH)⁺]

6-Formyl-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)-phenyl]-indol (21)

1,0 g (3,5 mmol) 20 wird in einer Mischung aus 70 ml Pyridin und 35 ml Eisessig gelöst. Man gibt 20 ml Wasser, 1,8 g NaH₂PO₂·xH₂O sowie 1 g Raney-Nickel zu und rührt den Ansatz 3 Stunden bei 60 °C.

Nach dieser Zeit saugt man vom ungelösten Raney-Nickel ab und versetzt das grün gefärbte Filtrat mit 300 ml Eiswasser. Nun wird unter Rühren bis zur schwach alkalischen Reaktion mit 2n Sodalösung versetzt, wobei sich feine, gelbgrün gefärbte Kristalle abscheiden. Nach 2-stündigem Rühren im Eisbad läßt man absetzen und saugt den Niederschlag ab. Nach dem Trocknen über P₂O₅ und KOH im Vakuum erhält man 0,7 g (69,3 % d.Th.) gelbe Kristallnadeln, die bei 202 - 204 °C unter Zersetzung schmelzen. Zur Analyse wird aus Methanol umgelöst.

DC (FM 4) hRf 61 blaue Fluoreszenz
Orangefärbung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Sprühreagenz

C₁₈H₁₅N₃O (289,34)

Ber. N 14,52

Gef. N 14,36

IR (KBr): 3500-2900 (stark verbreitert, strukturiert, C-H, N-H), 1670 (C=O), 1490, 1450

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 289 [80, M⁺]
260 [100, (M-CH₂NH)⁺]
246 [8, (M-C₂H₄NH)⁺]

6-Formyl-2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-indol (22)

8,0 g (19 mmol) 6-Cyan-2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-indol ¹⁴⁾ werden in einer Mischung aus 150 ml Pyridin und 75 ml Eisessig bei 60 °C gelöst; man gibt soviel Wasser zu, daß das Ausgangsprodukt gerade in Lösung bleibt (ca. 30 ml). Nach Zugabe von 12 g NaH₂PO₄·xH₂O und 6 g wassergewaschenem Raney-Nickel rührt man 2 Stunden bei 70 °C. (DC-Kontrolle!) Danach saugt man die noch warme Lösung vom Raney-Nickel ab und wäscht mit 20 ml Pyridin nach. Das hierbei erhaltene Filtrat wird in 1,5 l kaltes Wasser eingerührt. Es scheidet sich sofort ein leuchtend gelber Niederschlag ab; man läßt noch 30 Minuten rühren und 1 Stunde absitzen. Der Niederschlag wird abgesaugt und bei Raumtemperatur im Vakuum über P₂O₅ und KOH getrocknet; danach löst man aus 60 ml Eisessig/DMF 5 + 1 um, wobei man hell-grünlichgelbe, verfilzte Nadeln erhält, die bei 210 - 213 °C schmelzen. Die Ausbeute beträgt 5,9 g (72,9 % d.Th.). Reinigt man eine Probe chromatographisch über Kieselgel 60 (FM 2), so steigt der Schmelzpunkt auf 214 - 215 °C.

DC (FM 2) hRF 57 intensiv hellblaue Fluoreszenz

C₁₇H₁₃NO₃ (279,30)

Ber. N 5,01

Gef. N 4,92

IR (KBr): 3320 (N-H), 1705 (Ester C=O), 1665 (Formyl C=O),
1600, 1560, 1495, 1435

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 279 [100, M⁺]
248 [12, (M-CH₃O)⁺]
220 [8, (M-C₂H₃O₂)⁺]

flüssiger Rückstand bleibt. Dieser wird mit 60 ml Ethanol vermischt und 6 Stunden ins Eis-Kochsalz-Bad gestellt. Der ausgefallene, gelbgefärbte Niederschlag wird abgesaugt und mit 10 ml eisgekühltem Ethanol gewaschen. Man löst aus 35 ml Eisessig/DMF 3 + 1 um und erhält 1,5 g (54,1 % d.Th.) feine, gelbe Kristallnadeln mit einem Schmelzpunkt von 299 - 300 °C, die im Exsiccator bei Raumtemperatur über P₂O₅ getrocknet werden.

DC (FM 2) hRf 58 intensive grünblaue Fluoreszenz
Substanzfleck färbt sich auf dem DC
an der Luft grün

C₂₅H₁₇N₃O₂ (391,43)

Ber. N 10,73

Gef. N 10,38

IR (KBr): 3460-3300 (verbreitert, N-H), 2940 (C-H), 2200
(C≡N), 1690 (C=O), 1595, 1560, 1530, 1485, 1445,
1425

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 391 [100, M⁺]
360 [2, (M-CH₃O)⁺]
333 [17]

6-[6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-indolyl]-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)-phenyl]-indol-dihydrochlorid (25)²⁰⁾

2,0 g (5,1 mmol) 24 werden in einer Mischung aus 100 ml DMF und 20 ml Piperidin gelöst. In die Lösung wird 25 Minuten lang H₂S-Gas eingeleitet. Der dunkelrot gefärbte Ansatz wird mit einem Stopfen mit Trockenrohr verschlossen und 48 Stunden bei Raumtemperatur in den Abzug gestellt. Danach werden in die Lösung langsam ca. 400 ml Wasser eingerührt, wobei sich gelbes Thioamid abscheidet. Man läßt 30 Minuten lang absitzen, saugt ab, wäscht mit 100 ml Wasser nach und trocknet auf der Nutsche,

indem man 10 Minuten lang Luft durchsaugt. Das Thioamid wird in 100 ml Ethylendiamin 98 %ig 4 Stunden lang am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Beendigung der Reaktionszeit destilliert man das Ethylendiamin im Vakuum ab; der ölige, braune Rückstand wird mit 50 ml Methanol versetzt, wobei sofort die gelbgrün gefärbte Base von 25 ausfällt.

Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen. Man versetzt mit 30 ml 2n HCl, wobei die Farbe nach rot umschlägt. Die Suspension wird 30 Minuten gerührt und dann unter Rühren mit 50 ml Aceton versetzt, wobei die Farbe wieder nach gelb wechselt. Nach 2-stündigem Stehen wird abgesaugt und mit 40 ml Methanol zum Sieden erhitzt. Das Dihydrochlorid löst sich dabei nicht auf. Man läßt abkühlen, saugt das körnige Produkt ab und wäscht mit 10 ml Methanol und 50 ml Ether nach. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man 1,5 g (56,8 % d.Th.) eines gelben, leicht grünstichigen Pulvers, das sich oberhalb 300 °C zersetzt; die Wasserlöslichkeit beträgt 0,1 %.

DC (FM 3) hRf 32 intensiv grüne Fluoreszenz
kleiner, oben aufgesetzter Nebenfleck,
anfärbbar mit 1,2-Naphthochinon-4-
sulfonsaurem Na;
Vergleichsubstanz ²⁰⁾, hergestellt von
R u f f, gibt gelb fluoreszierenden
Fleck

$C_{28}H_{26}Cl_2N_6 \times 2,5 H_2O$ (562,50; Base: 444,54)

11,8 mg Einwaage - 0,419 ml 0,1n $AgNO_3$ -Lsg.

Ber. C 59,78 H 5,55 N 14,94 Cl 12,60

Gef. C 59,84 H 5,46 N 14,76 Cl 12,59

IR (KBr): 3600-2800 (stark verbreitert, C-H, N-H), 1630-1500
(verbreitert), 1470-1450

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 444 [37, M^+]
 415 [8, $(M-CH_2NH)^+$]
 193 [100]

UV (Wasser): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-3} M^{-1} cm^{-1}$) 385,0 nm (56,0)
 234,9 nm (41,5)

3.6 3-Acetaminoindole

3-Acetamino-6-formylindol-2-carbonsäuremethylester (26)

a) 6-Cyan-3-nitroindol-2-carbonsäuremethylester ²⁷⁾

In einem 1-l Rundkolben mit Trockenrohr werden 450 ml Eisessig vorgelegt und im Eisbad auf 5 - 10 °C unter starkem Rühren abgekühlt. Man fügt 60 ml HNO_3 fum. und 10 ml Acetanhydrid zu und hält die Temperatur weiter bei 5 - 10 °C. Nun werden 10,0 g (50 mmol) 6-Cyanindol-2-carbonsäuremethylester ⁷⁰⁾ eingetragen, die man vorher in einer Reibschale fein pulverisiert hat. Man rührt weiter im Eisbad, wobei aus der zunächst klaren, hellbraunen Lösung nach 10 - 20 Minuten ein gelber Niederschlag auszufallen beginnt. Man läßt eine weitere Stunde rühren, saugt den Niederschlag ab und wäscht mit 40 ml Eisessig, dann mit Wasser neutral. Das Produkt wird bei 80 °C im Trockenschrank getrocknet und schmilzt dann bei 238 - 242 °C; die Ausbeute beträgt 8,5 g (69,4 % d.Th.). Die Substanz kann direkt weiterverarbeitet werden. Löst man eine Probe aus Methanol unter Zusatz von Kohle um, so findet man einen Schmelzpunkt von 244 - 246 °C (gelbe Kristallnadeln). Das Produkt erweist sich im DC, IR, MS und Mischschmelzverhalten identisch mit der Vergleichssubstanz ²⁷⁾. (Fp. _{Lit.} ²⁷⁾: 244 - 247 °C).

DC (FM 2) hRf 59 Fluoreszenzlösung

$C_{11}H_7N_3O_4$ (245,20)

b) 3-Acetamino-6-cyanindol-2-carbonsäuremethylester ²⁷⁾

2,45 g (10 mmol) 6-Cyan-3-nitroindol-2-carbonsäuremethylester werden in einem Gemisch aus 100 ml Eisessig und 10 ml Acetanhydrid am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man gibt unter Rühren in kleinen Portionen Zinkstaub zu (starkes Schäumen!), bis die gelbe Farbe verschwunden ist; hierzu werden ca. 8 - 10 g Zink benötigt. Der noch heiße Ansatz wird durch eine vorgewärmte Nutsche abgesaugt. Beim Abkühlen fallen farblose Nadeln aus, die nach dem Erkalten auf einer Nutsche gesammelt und über KOH im Vakuum getrocknet werden. Man erhält 2,0 g (77,8 % d.Th.) farblose Kristalle, die bei 298 - 300 °C unter Zersetzung schmelzen. (Fp._{Lit.} ²⁷⁾: 299 - 302 °C).

DC (FM 2) hRf 46 blaue Fluoreszenz

$C_{13}H_{11}N_3O_3$ (257,25)

c) Darstellung von 26:

In einem 1-l Rundkolben werden 320 ml Pyridin, 100 ml Eisessig und 100 ml Wasser gemischt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Man gibt 5,0 g (19,5 mmol) 3-Acetamino-6-cyanindol-2-carbonsäuremethylester zu, wobei eine Suspension entsteht. Nacheinander werden 14 g $NaH_2PO_2 \cdot xH_2O$ und 3,5 g wassergewaschenes Raney-Nickel zugegeben. Die Suspension wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt; das Ausgangsprodukt geht während dieser Zeit in Lösung, so daß nachher nur vom Raney-Nickel abgesaugt und mit 40 ml Pyridin nachgewaschen wird. Das grün gefärbte Filtrat wird mit 2,5 l kaltem Wasser versetzt; die zunächst klare Lösung wird 4 Stunden im Eisbad gerührt. Hierbei scheiden sich langsam hellgelbe, nadelige Kristalle ab, die nach dem Absitzen abgesaugt und mit 100 ml eiskaltem Wasser gewaschen werden. Die feinen Kristalle werden bei Raumtemperatur im Vakuum über P_2O_5 und KOH getrocknet und schmelzen bei 284 - 288 °C. Nach dem Umlösen einer Probe aus Methanol stellt man einen Schmelzpunkt von 293 - 295 °C fest.

Die Ausbeute beträgt 3,1 g (61,3 % d.Th.).

DC (FM 2) hRf 34 intensiv grünblaue Fluoreszenz

$C_{13}H_{12}N_2O_4$ (260,25)

Ber. N 10,76

Gef. N 10,65

IR (KBr): 3400-3000 (verbreitert, N-H, C-H), 1690-1650
(verbreitert, C=O), 1580, 1480

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 260 [36, M^+]
229 [3, $(M-CH_3O)^+$]
218 [75, $(M-CH_2CO)^+$]
186 [100, $(M-CH_2CO, -CH_3OH)^+$]
158 [70, $(M-CH_2CO, -CH_3OH, -CO)^+$]
131 [50, $(M-CH_2CO, -CH_3OH, -CO, -HCN)^+$]

3-Acetamino-6-(4-cyan-2-nitrostyryl)-indol-2-carbonsäure-
methylester (27)

2,6 g (10 mmol) 26 werden zusammen mit 6,3 g (39 mmol) 4-Methyl-3-nitrobenzonitril⁴⁸⁾ und 1,0 ml Piperidin in der Reibschale innig verrieben und 18 Stunden bei 100 °C im Trockenschrank erhitzt (100-ml Erlenmeyerkolben, verschlossen mit durchlöchertem Gummistopfen mit aufgesetztem Glasrohr). Die Masse sintert und färbt sich während der Reaktionszeit dunkelrot. Danach läßt man auskühlen, schlämmt mit 50 ml Aceton auf und kocht danach mit 30 ml Eisessig aus. Man erhält auf diese Weise 2,6 g (64,3 % d.Th.) eines körnigen, roten Rückstandes vom Schmelzbereich 318 - 324 °C. Nach dem Umlösen einer Probe aus viel Methanol steigt der Schmelzpunkt auf 324 - 326 °C.

DC (FM 2) hRf 41 Fluoreszenzlöschung, intensiv gelber
Fleck auf dem Dünnschichtchromatogramm

$C_{21}H_{16}N_4O_5$ (404,39)

Ber. N 13,85

Gef. N 13,61

IR (KBr): 3380 (N-H), 3280 (N-H), 2220 (C≡N), 1660 (C=O),
1575, 1510 (NO₂), 1470, 1420, 1340 (NO₂)

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 404 [100, M⁺]
372 [9, (M-CH₄O)⁺]
362 [98, (M-C₂H₂O)⁺]
330 [40]

3-Acetamino-6-(6-cyan-2-indolyl)-indol-2-carbonsäuremethyl-
ester (28)

2,5 g (6,2 mmol) 27 werden in 250 ml Triethylphosphit 16 Stunden lang am Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei keine klare Lösung entsteht. Die Suspension wechselt jedoch die Farbe von rot nach gelb. Das DC zeigt den vollständigen Verlauf der Reaktion an. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz zur Vervollständigung der Fällung ins Eis-Kochsalz-Bad gestellt, am besten über Nacht. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit 30 ml Ethanol nachgewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet. Danach löst man aus 45 ml Eisessig/DMF 2 + 3 um. Man erhält 1,8 g (78,2 % d.Th.) gelbe Kristallnadeln mit einem Schmelzpunkt von 333 - 335 °C.

DC (FM 2) hRf 38 blaue Fluoreszenz

$C_{21}H_{16}N_4O_3$ (372,39)

Ber. N 15,05

Gef. N 14,90

IR (KBr): 3400-3100 (N-H), 2200 (C≡N), 1680 (C=O), 1660 (C=O), 1580, 1540, 1490-1450 (verbreitert, strukturiert), 1410

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 372 [100, M^+]
 340 [13, $(M-CH_4O)^+$]
 330 [66, $(M-C_2H_2O)^+$]

3-Acetamino-6-(6-cyan-2-indolyl)-indol-2-carbonsäureamid (29)

2,0 g (5,4 mmol) 28 werden in eine im Eis-Kochsalz-Bad vorgekühlte 0,5-l Gußstahlbombe gegeben. Man füllt mit 300 ml eines Gemisches aus DMF und Methanol 1 + 1 auf, in das man im Eis-Kochsalz-Bad bis zur Sättigung getrocknetes NH_3 -Gas eingeleitet hat (ca. 2 Stunden). Die Bombe wird verschraubt und im Trockenschrank 15 Stunden auf 150 °C erhitzt.

Danach wird im Eis-Kochsalz-Bad abgekühlt, geöffnet und im Abzug stehengelassen, um das NH_3 -Gas ausrauchen zu lassen. Hierbei scheiden sich im Lauf von 2 Tagen an der Innenwand der Bombe spießförmige, hellgelbe Nadeln des Amids ab. Man sammelt das Kristallisat auf einer Nutsche, wäscht mit 50 ml Methanol und läßt an der Luft trocknen. Man erhält 1,6 g (83,4 % d.Th.) eines DC-einheitlichen Produkts, das bis 360 °C nicht schmilzt und sehr schwer löslich ist.

DC (FM 4) hRf 55 blaue Fluoreszenz

$C_{20}H_{15}N_5O_2$ (357,38)

Ber. N 19,60

Gef. N 20,60

IR (KBr): 3300-3100 (verbreitert, C-H, N-H), 2220 (C≡N),
 1680-1640 (verbreitert, C=O), 1590, 1440

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 339 [100, $(M-H_2O)^+$]

3.7 1,2-Bis(2-benzofuranyl)-ethylene und -ethane

1,2-Bis(5-cyan-2-benzofuranyl)-ethylen (30) ³²⁾ 29)

a) E-1,2-Bis(5-cyan-2-benzofuranyl)-ethylen (E-30)

Das bei der Wittig-Reaktion ³⁰⁾ von 5,1 g (30 mmol) 5-Cyan-2-formylbenzofuran ⁴⁰⁾ und 13,6 g (30 mmol) 5-Cyan-2-benzofuranyl-methyl-triphenylphosphoniumchlorid ³³⁾ erhaltene Isomerengemisch wird in 300 ml DMF in der Siedehitze gelöst; es wird kräftig bis zum vollständigen Erkalten auf 25 °C gerührt, wobei feine Kristallnadelchen von gelbem, leicht goldglänzendem Aussehen ausfallen. Diese werden abgesaugt und mit Ether gewaschen. Die Ausbeute beträgt 4,7 - 5,1 g (50, 8 - 55,2 % d. Th.); der Schmelzpunkt liegt bei 349 - 350 °C. (Fp. ^{Lit.} ³²⁾: 349 - 351 °C).

DC (FM 1) hRf 68 hellblaue Fluoreszenz

C₂₀H₁₀N₂O₂ (310,32)

IR (KBr): 3120-3060 (verbreitert, strukturiert, C-H), 2220 (C≡N), 1590 (fehlt beim Z-Isomeren), 1460, 960 (C-H der E-Doppelbindung)

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int) 310 [100, M⁺]
 281 [14]

b) Z,E-1,2-Bis(5-cyan-2-benzofuranyl)-ethylen (Z,E-30)

Die bei der Umkristallisation des E-Isomeren erhaltene DMF-Mutterlauge wird im Vakuum auf ca. 120 ml eingeengt. Nach 10-tägigem Stehen im Kühlschrank kann man 0,6 - 0,9 g (6,5 - 9,7 % d.Th.) eines flockigen, gelben Produkts isolieren, dessen Schmelzpunkt zwischen 250 und 300 °C variieren kann, je nach Anteil des enthaltenen Z- bzw. E-Isomeren. Im DC und MS findet man keine Unterschiede zu den beiden reinen Isomeren.

werden abgesaugt und mit wenig kaltem Methanol gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man 0,55 g (47,5 % d.Th.) weiße Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 248 - 250 °C. (Fp._{Lit.} 29): 248 - 250 °C; Ausbeute_{Lit.} 29): 0,6 g (51,8 % d.Th.)).

DC (FM 1) hRf 69 Fluoreszenzlösung

$C_{20}H_{12}N_2O_2$ (312,33)

IR (KBr): 2210 (C≡N), 1580, 1460, 1440

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 312 [100, M⁺]

1,2-Bis(5-amidino-2-benzofuranyl)-ethan-diaceturat (31)

1,1 g (3,5 mmol) 1,2-Bis(5-cyan-2-benzofuranyl)-ethan werden in einer Mischung aus 300 ml getrocknetem Chloroform und 100 ml absolutem Ethanol suspendiert. Man füllt in eine 0,7-l Sektflasche und leitet im Eis-Kochsalz-Bad 45 Minuten lang getrocknetes HCl-Gas ein. Nach siebentägigem Schütteln ist im IR keine C≡N-Bande mehr zu sehen. Der farblose Niederschlag wird abgesaugt, mit absolutem Ether gewaschen und anschließend 2 x mit je 20 ml absolutem Ether je 10 Minuten gerührt. Man läßt dieses Diimidoester-Dihydrochlorid 15 Minuten an der Luft trocknen, teigt in der Reibschale mit 2n NH₃-Lösung bis zur schwach alkalischen Reaktion an, saugt die Diimidoester-Base ab und wäscht mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen bei Raumtemperatur über P₂O₅ im Vakuum wird aus wenig Acetonitril umgelöst, wobei man farblose Kristalle erhält. Die Ausbeute an Diimidoester beträgt 0,9 g (63,2 % d.Th.), der Schmelzpunkt 117 - 120 °C. Das Produkt ist im DC einheitlich (FM 5, hRf 70).

Der Diimidoester wird in 100 ml absolutem Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 9 g (12 mmol) Ammoniumaceturatlösung (Herstellung siehe bei 34) kocht man unter Rühren 3 Stunden am Rückfluß; nach ca. 30 Minuten beginnt aus der zunächst klaren Lösung farblo- ses Produkt auszufallen. Nach Beendigung der Reaktionszeit

läßt man abkühlen, saugt ab und wäscht den farblosen, körnigen Niederschlag mit Ethanol. Man digeriert unter Rühren mit 20 ml Ether, saugt erneut ab und trocknet über P_2O_5 und KOH im Vakuum. Man erhält 1,0 g (55,8 % d.Th. bezogen auf das Dinitril) des körnigen, farblosen Diamidin-Diaceturats mit einer Wasserlöslichkeit von 2,5 %. Die Substanz zersetzt sich um 260 °C unter Schwarzfärbung.

DC (FM 3) hRf 57 Fluoreszenzlöschung

$C_{28}H_{32}N_6O_8 \times 0,5 H_2O$ (589,61; Base: 346,39)

Ber. C 57,03 H 5,64 N 14,25

Gef. C 57,20 H 5,60 N 14,10

IR (KBr): 3500-2600 (sehr stark verbreitert, strukturiert,
C-H, N-H), 1680, 1630, 1570, 1520, 1450, 1395

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 346 [6, M^+]
 329 [100, $(M-NH_3)^+$]
 312 [65, $(M-2NH_3)^+$]

1,2-Bis[5-(2-imidazolin-2-yl)-2-benzofuranyl]-ethan-dihydrochlorid (32)

1,0 g (3,2 mmol) 1,2-Bis(5-cyan-2-benzofuranyl)-ethan werden in einer Mischung aus 150 ml DMF und 15 ml Piperidin gelöst. Man leitet 20 Minuten lang H_2S -Gas ein und stellt den grün gefärbten Ansatz 2 Tage bedeckt in den Abzug. Nach dieser Zeit findet man im IR keine $C\equiv N$ -Bande mehr. Die Lösung wird in 1,5 l Wasser eingerührt, wobei sich gelb gefärbtes Dithioamid abscheidet, welches nach dem Absitzen abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Man saugt auf der Nutsche möglichst gut trocken. Das Dithioamid wird 4 Stunden in 50 ml wasserfreiem Ethylendiamin unter Rückfluß gekocht, wobei H_2S und NH_3 entweichen. Danach stellt man 2 Stunden ins Eisbad; die Diimidazolin-Base scheidet sich hierbei in farblosen Kriställchen ab.

Die Kriställchen werden abgesaugt und mit etwas Methanol, dann mit Wasser neutral gewaschen. Man erhält 0,9 g (70,6 % d.Th.) Ausbeute; zur weiteren Reinigung kann aus 30 ml DMF umgelöst werden, was Kristallnadelchen liefert, die bei 296 - 297 °C scharf schmelzen.

Zur Überführung ins Dihydrochlorid suspendiert man in 30 ml abs. Methanol und leitet 5 Minuten lang getrocknetes HCl-Gas ein. Die Kristalle zerfallen hierbei zu einem farblosen, körnigen Pulver, welches man auf einer Nutsche sammelt, mit 10 ml Methanol und dann mit 50 ml Ether wäscht und schließlich bei Raumtemperatur über P_2O_5 und KOH im Vakuum trocknet. Das Dihydrochlorid weist eine sehr geringe Wasserlöslichkeit von ca. 0,05 %.

DC (FM 3) hRf 59 Fluoreszenzlösung

$C_{24}H_{24}Cl_2N_4O_2 \times 2 H_2O$ (507,42; Base: 398,47)

12,4 mg Einwaage - 0,489 ml 0,1n $AgNO_3$ -Lsg.

Ber. C 56,81 H 5,56 N 11,04 Cl 13,97

Gef. C 56,72 H 5,45 N 10,95 Cl 14,00

IR (KBr): 3500-2800 (stark verbreitert, strukturiert, C-H, N-H), 1600, 1570, 1470, 1440, 1420

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 398 [100, M^+]

E-1,2-Bis(5-carbethoxyimino-2-benzofuranyl)-ethylen (33) ³⁰⁾

5,0 g (16 mmol) E-1,2-Bis(5-cyan-2-benzofuranyl)-ethylen (E-30) werden in eine 0,7-l Sektflasche gegeben und mit 400 ml frisch destilliertem Nitrobenzol und 40 ml absolutem Ethanol versetzt. In die Suspension wird unter Eis-Kochsalz-Kühlung 1 Stunde lang HCl-Gas in mäßigem Strom eingeleitet. Es tritt keine klare Lösung ein. Die Suspension wird 14 Tage liegend geschüttelt, wobei sich das dunkelgelbe, kristalline Dinitril in

einen hellgelben, voluminösen Niederschlag umwandelt. Nach dieser Zeit zeigt das IR-Spektrum einer kleinen Probe keine $C\equiv N$ -Bande mehr.

Der Niederschlag wird abgesaugt, mit 100 ml absolutem Ether gewaschen und anschließend 2 x mit je 300 ml absolutem Ether je 15 Minuten gerührt und erneut abgesaugt. Das Diimidoester-Di-hydrochlorid wird 10 Minuten im Vakuum getrocknet; danach verreibt man es in einer Reibschale, versetzt mit 100 ml 2n NH_3 -Lösung und arbeitet die breiige Masse mit dem Pistill gut durch. Die blaßgelbe Diimidoester-Base wird abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen bei Raumtemperatur im Vakuum über P_2O_5 und KOH während einiger Tage löst man zuerst aus 1 l Acetonitril um, was 5,8 g (89,4 % d.Th.) hellgelbe, filzige Nadeln ergibt, welche bei 195 - 196 °C schmelzen. Anschließendes Umlösen aus ca. 80 ml DMF liefert hellgelbe, glänzende Kristallschuppen mit einem Schmelzpunkt von 201 - 202 °C in einer Ausbeute von 4,8 g (74,0 % d.Th.). Das Produkt ist in verschiedenen Fließmitteln (Toluol/Aceton 1 + 1, Acetonitril/Ethanol 3 + 1) DC-einheitlich; der Schmelzpunkt kann durch mehrmaliges Umlösen aus DMF bzw. Toluol nicht mehr gesteigert werden.

DC (FM 5) hRf 68 Fluoreszenz

$C_{24}H_{22}N_2O_4$ (402,45)

IR (KBr): 3500-2900 (verbreitert, strukturiert, C-H, N-H),
1645, 1580, 1440, 955 (C-H der E-Doppelbindung)

Setzt man für die Umsetzung das Z-Dinitril ein, so erhält man bei der Reaktion ebenfalls die E-Diimidoester-Base, was anhand der Identität der IR-Spektren, UV-Spektren sowie der Schmelzpunkte nachweisbar ist. Die Umlagerung der Doppelbindung läßt sich auch durch Lichtschutz (Umwickeln der Sektfflasche mit Stanniolpapier) oder Verwendung eines anderen Lösungsmittels ($CHCl_3$ /Ethanol 9 + 1) nicht verhindern.

E-1,2-Bis(5-amidino-2-benzofuranyl)-ethylen-diaceturat (34) ³⁰⁾

4,0 g (10 mmol) E-1,2-Bis(5-carbethoxyimino-2-benzofuranyl)-ethylen (33) werden in 1 l Ethanol unter Erwärmen gelöst. Zu der filtrierten Lösung werden 45 g (70 mmol) Ammoniumaceturat-lösung gegeben, hergestellt durch Auflösen von 12,9 g gereinigter Acetursäure in 70 g konz. Ammoniaklösung. Zur Reinigung wird die käufliche Acetursäure aus wenig kochendem Wasser umgelöst und schmilzt dann ohne Verfärbung bei 210 - 212 °C. Die zunächst klare, hellgelbe Lösung wird 3 Stunden am Rückfluß gekocht, wobei das gewünschte Produkt nach etwa 30 Minuten auszufallen beginnt. Man läßt zur Vervollständigung der Reaktion über Nacht weitererrühren. Der Niederschlag wird abgesaugt, 2 x mit je 200 ml Ethanol unter Rühren aufgekocht und anschließend mit Ether gewaschen. Das farblose, leicht gelbgrün-stichige Diamidin wird bei Raumtemperatur über P₂O₅ und KOH im Vakuum getrocknet. Man erhält 5,3 - 5,6 g Ausbeute (92,2 - 97,4 % d. Th.). Die Substanz zersetzt sich ab 278 °C unter Abgabe von NH₃; sie löst sich beim Erwärmen zu 1 % in Wasser.

DC (FM 3) hRf 56 hellblaue Fluoreszenz

C₂₈H₃₀N₆O₈ (578,59; Base: 344,376)

Ber.	C 58,13	H 5,19	N 14,53	O 22,15
Gef.	C 59,09	H 5,23	N 13,27	O 22,52

IR (KBr): 3600-2600 (sehr stark verbreitert, strukturiert,
C-H, N-H), 1680, 1630, 1575, 1520, 1450, 1400,
1000 (C-H der E-Doppelbindung)

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 344 [2, M⁺]
 327 [100, (M-NH₃)⁺]
 310 [86, (M-2NH₃)⁺]

3.8 Diimidazolin des 3-Amino-2-phenylindols

6-Cyan-2-(4-cyanphenyl)-3-nitroindol 28) 30)

a) 6-Cyan-2-(4-cyanphenyl)-3-oximindolenin

10,0 g (41,2 mmol) 6-Cyan-2-(4-cyanphenyl)-indol werden in 1000 ml siedendem Eisessig gelöst; die bernsteinfarbene Lösung wird mit Hilfe eines Eisbades unter heftigem Rühren rasch auf 25 °C abgekühlt. Hierauf wird tropfenweise eine Lösung von 2,8 g (41,2 mmol) NaNO₂ in 10 ml Wasser zugegeben, wobei sofort ein orangefarbener Niederschlag ausfällt. Die Suspension wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt; danach wird abgesaugt und mit 300 ml Wasser nachgewaschen. Das Produkt wird anschließend im Trockenschrank bei 60 °C getrocknet. Man erhält 8,6 g (76,5 % d.Th.) eines orangegelben Pulvers, das bei 280 - 282 °C unter Zersetzung schmilzt. (Fp._{Lit.} 30): 290 - 295 °C; Fp._{Lit.} 28): 276 - 279 °C).

DC (FM 1) hRf 28 Fluoreszenzlöschung

C₁₆H₈N₄O (272,27)

b) 6-Cyan-2-(4-cyanphenyl)-3-nitroindol

5,0 g (18,3 mmol) der unter a) dargestellten Verbindung werden in der Reibschale gepulvert und durch ein feines Sieb gestrichen (z.B. Sieb 6, DAB 7). Man suspendiert in 300 ml Eisessig und trägt in die Suspension 1,4 g (20,6 mmol) fein gepulvertes NaNO₂ ein. Die Suspension wird nun 30 Minuten am Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei sich der Niederschlag von orange nach gelb verfärbt; auch beobachtet man die Entwicklung nitroser Gase. Anschließend läßt man die Suspension bei Raumtemperatur über Nacht stehen.

Das Rohprodukt wird abgesaugt und aus 220 ml Eisessig/DMF 7 + 5 umgelöst. Nach dem Trocknen im Trockenschrank bei 60 °C erhält man 4,1 g (77,4 % d.Th.) der gelben, leicht grünstichigen Nitroverbindung mit einem Schmelzpunkt von 300 - 305 °C. (Fp._{Lit.} 30): 329 - 331 °C; Fp._{Lit.} 28): 300 °C).

DC (FM 1) hRf 34 Fluoreszenzlösung

$C_{16}H_8N_4O_2$ (288,27)

3-Amino-6-(2-imidazolin-2-yl)-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)-phenyl]-indol-trihydrochlorid (35) ³⁰⁾

a) 6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)-phenyl]-3-nitro-indol-dihydrochlorid ³⁰⁾

3,0 g (10,4 mmol) 6-Cyan-2-(4-cyanphenyl)-3-nitro-indol ²⁸⁾ werden in einer 0,7-l Sektflasche in einem Gemisch aus 300 ml frisch destilliertem Nitrobenzol und 30 ml absolutem Ethanol gelöst. Man leitet im Eis-Kochsalz-Bad 1 Stunde lang in mäßigem Strom getrocknetes HCl-Gas ein. Der Ansatz wird liegend 14 Tage geschüttelt, wobei ein gelber Niederschlag ausfällt. Danach findet man im IR keine C≡N-Bande mehr.

Man fällt das Diimidoester-Dihydrochlorid vollständig, indem man unter Rühren 800 ml absoluten Ether zugibt. Der Niederschlag wird abgesaugt und durch zweimaliges, digerierendes Rühren in je 100 ml absolutem Ether vom HCl befreit. Nach kurzer Trocknung an der Luft wird in der Reibschale durch Anteigen mit 60 ml 2n NH₃-Lösung die Diimidoester-Base in Freiheit gesetzt. Diese wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und schließlich bei Raumtemperatur über P₂O₅ und KOH im Vakuum getrocknet. Durch Umlösen aus Toluol/Pyridin 1 + 1 reinigt man die Base zu einem DC-einheitlichen Produkt (FM 5; hRf 62). Man überführt in einen 100-ml Rundkolben und kocht den Diimidoester 4 Stunden lang in 50 ml Ethylendiamin 98 %ig am Rückfluß, wobei die Lösung braun gefärbt ist. Danach wird das Ethylendiamin im Vakuum bis auf einen zähflüssigen Rückstand abdestilliert und die Diimidazolin-Base durch Zugabe von 30 ml Ethanol gefällt. Der grünstichige Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen bei Raumtemperatur im Vakuum über P₂O₅ resultiert ein gelbes Pulver, dessen Lösung in etwa 60 ml 2n HCl unter Rühren mit 500 ml Aceton versetzt wird.

Nachfolgendes Umfällen aus Methanol mit Ether ergibt 2,7 g (58,0 % d.Th.) Dihydrochlorid, das sich oberhalb von 305 °C unter Gasentwicklung zersetzt. Die Löslichkeit in Wasser liegt unter 0,1 %.

DC (FM 3) hRf 14 Fluoreszenzlöschung
gelber Fleck im sichtbaren Licht

$C_{20}H_{20}Cl_2N_6O_2$ (447,33; Base: 374,41)

IR (KBr): 3600-2500 (verbreitert, strukturiert, C-H, N-H),
1590, 1490 (NO_2), 1440, 1420

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 374 [65, M^+]
345 [100, $(M-CH_2NH)^+$]

b) 3-Amino-6-(2-imidazolin-2-yl)-2-[4-(2-imidazolin-2-yl)-phenyl]-indol-trihydrochlorid ³⁰⁾

2,0 g (4,5 mmol) des unter a) dargestellten 3-Nitroderivats werden zusammen mit 2,0 g Raney-Nickel in 150 ml Methanol suspendiert. Der Ansatz wird in der Parr-Apparatur bei 4 Bar Überdruck 6 Stunden lang hydriert, wobei die Farbe nach braunrot verdunkelt und das Ausgangsprodukt zum Teil in Lösung geht. Nach 6 Stunden ist im DC kein Ausgangsprodukt mehr festzustellen. Nun wird vom rasch absitzenden Katalysator abdekantiert; man schlämmt erneut mit 50 ml Methanol auf und dekantiert in gleicher Weise ab. Die vereinigten Methanolfractionen werden auf ca. 50 °C erwärmt, wobei der Niederschlag bis auf das Nickel vollständig in Lösung geht. Die warme Lösung wird zur Entfernung des Nickels über eine 1 cm dicke Celiteschicht gesaugt.

In das dunkelrote Filtrat, das sich beim Abkühlen trübt, leitet man nun 15 Minuten lang getrocknetes HCl-Gas ein, wobei die Farbe nach gelb umschlägt. Man stellt über Nacht ins Eisbad und sammelt am nächsten Tag den ausgefallenen, gelben Niederschlag auf einer Nutsche. Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 und KOH erhält man 1,7 g (77,7 % d.Th.) eines flockigen,

gelben Pulvers, das sich oberhalb 330 °C zersetzt. Die Wasserlöslichkeit beträgt 3,5 %.

DC (FM 3) hRf 5 gelb fluoreszierend

FM: Dioxan/Ethylendiamin 15 + 1

hRf 53 gelb fluoreszierend

$C_{20}H_{23}Cl_3N_6 \times 2 H_2O$ (489,84; Base: 344,42)

9,5 mg Einwaage - 0,581 ml 0,1n $AgNO_3$ -Lsg.

Ber. C 49,10 H 5,55 N 17,15 Cl 21,71

Gef. C 49,47 H 5,64 N 17,00 Cl 21,68

IR (KBr): 3600-2400 (stark verbreitert, C-H, N-H), 1590,
1540, 1460

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 344 [52, M^+]
315 [100, $(M-CH_2NH)^+$]

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. GALE, E.F., CUNDLIFFE, E., REYNOLDS, P.E., RICHMOND, M.H., WARING, M.J.:
The Molecular Basis of Antibiotic Action, second edition
John Wiley, London, New York, Sydney, Toronto, 1981
2. GOODMAN, L.S., GILMAN, A.:
The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4th edition
The MacMillan Company, New York, 1970, S. 1348
3. JEWERS, K.:
Recent Developments in Cancer Chemotherapy
in: Drug Research, Vol. 25
Birkhauser Verlag, Basel, Boston, Stuttgart, 1981, S. 275
4. MÜLLER, W., CROTHERS, D.M.:
Europ. J. Biochem. 54, 267 (1975)
5. MÜLLER, W., CROTHERS, D.M., WARING, M.J.:
Europ. J. Biochem. 39, 223 (1973)
6. MINET, G.:
Dissertation Erlangen (1980)
7. KOLB, R.:
Dissertation Erlangen (1983)
8. MÜLLER, W.:
Symposium über trypanocide fluoreszierende Diamidine
Erlangen am 19./20. Februar 1982

9. DANN, O., BERGEN, G., DEMANT, E., VOLZ, G.:
Justus Liebigs Ann. Chem. 749, 68 (1971)
10. DANN, O., FICK, H., PIETZNER, B., WALKENHORST, E.,
FERNBACH, R., ZEH, D.:
Justus Liebigs Ann. Chem. 1975, 160 (1975)
11. BOWER, J.D., STEPHENS, F.F., WIBBERLEY, O.G.:
J. Chem. Soc. (London) 1950, 3341
12. DANN, O., HIEKE, E., HAHN, H., MISERRE, H.-H.,
LÜRDING, G., RÖSSLER, R.:
Justus Liebigs Ann. Chem. 734, 23 (1970)
13. KOLB, R.:
Privatmitteilung
14. HOLZHEID, R.:
Dissertation Erlangen (1982)
15. BOYER, P.D. (editor):
The Enzymes, 3rd edition, Vol. X
Academic Press, New York, London, 1974, S. 295
16. SCHNEDL, W., ABRAHAM, R., DANN, O., GEBER, G.,
SCHWEIZER, D.:
Hum. Genet. 59, 10 (1981)
17. SCHNEDL, W., WACHTLER, F., ABRAHAM, R., DANN, O.:
Mikroskopie (Wien) 39, 139 (1982)
18. SCHWEIZER, D.:
Hum. Genet. 57, 1 (1981)
19. GROSSGEBAUER, K., KEGEL, M., DANN, O.:
Dtsch. Med. Wochenschr. 101, 1098 (1976)

20. RUFF, J.:
Dissertation Erlangen (1979)
21. SCHNEDL, W.:
Privatmitteilung
22. DE CLERQ, E., DANN, O.:
J. Med. Chem. 23, 787 (1980)
23. TIDWELL, R.R., GERATZ, J.D., DANN, O., VOLZ, G.,
ZEH, D., LOEWE, H.:
J. Med. Chem. 21, 613 (1978)
24. ORGANIKUM, 15. Auflage
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften,
Berlin 1976, S. 794
25. NATIONAL CANCER INSTITUTE, Bethesda, USA
Persönliche Mitteilungen
26. GLUTH, W.:
Dissertation Erlangen (1982)
27. BRENGEL, E.:
Dissertation Erlangen (1982)
28. ZEH, D.:
Dissertation Erlangen (1975)
29. BERGEN, G.:
Dissertation Erlangen (1968)
30. FUCHS, E.:
Laborjournal Erlangen, 297

31. SCHLEE, R.:
Dissertation Erlangen (1981)
32. DANN, O., VOLZ, G., DEMANT, E., PFEIFER, W.,
BERGEN, G., FICK, H., WALKENHORST, E.:
Justus Liebigs Ann. Chem. 1973, 1112 (1973)
33. CHAR, H.:
Dissertation Erlangen (1978)
34. HENRY, A.J.:
J. Chem. Soc. (London) 1946, 1156
35. FULTON, J.D., GOODWIN, T.W.:
Brit. J. Pharmacol. 1, 234 (1946)
36. HENRY, A.J.:
Nature 160, 163 (1947)
37. ASHLEY, J.N., BARBER, H.J., EWINS, A.J., NEWBERRY, G.,
SELF, A.D.H.:
J. Chem. Soc. (London) 1942, 103
38. HÖKFELT, T., SKIRBOLL, L., REHFELD, J.F., GOLDSTEIN, M.,
MARKEY, K., DANN, O.:
Neuroscience Vol. 5, 2093 (1980)
39. HÖKFELT, T., TERENINS, L., KUYPERS, H.G.J.M.,
DANN, O.:
Neuroscience letters 14, 55 (1979)
40. GRIESSMEIER, H.:
Dissertation Erlangen (1979)

41. KURDUKAR, R., SUBBA RAO, N.V.:
Proc. Indian Acad. Sci. Sect. A 58, (6), 336 (1963)
ref.: C.A. 60, 11972 (1964)
42. BEILSTEINS HANDBUCH DER ORGANISCHEN CHEMIE, Bd. 18
4. Auflage, Julius Springer Verlag, Berlin 1934,
S. 308
43. IKAN, R., RARAPORT, E.:
Tetrahedron 23, 3823 (1967)
44. STASKUN, B., BACKEBERG, O.G.:
J. Chem. Soc. (London) 1962, 3961
45. E.I. DU PONT DE NEMOURS AND CO
Brit. 705 950, Mar. 24, 1954
ref.: C.A. 49, P2234a (1955)
C.A. 49, P5175h (1955)
46. STEPHENS, N.:
J. Chem. Soc. (London) 127, 1874 (1925)
47. BANSE, G.:
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, 2161 (1894)
48. PFEIFFER, P.:
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 51, 554 (1918)
49. ASHLEY, J.N., HARRIS, J.O.:
J. Chem. Soc. (London) 1946, 567
50. HOUBEN-WEYL:
Methoden der organischen Chemie, Bd. 8, 4. Auflage,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1952, S. 526, 639

51. LUND, H., BJERRUM, J.:
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 64, 210 (1931)
52. SUNDBERG, R.J.:
The Chemistry of Indoles
Academic Press, New York and London, 1970
53. CADOGAN, J.I.G., CAMERON-WOOD, M., MACKIE, R.U.,
SEARLE, R.J.G.:
J. Chem. Soc. (London) 1965, 4831
54. SUNDBERG, R.J.:
J. Org. Chem. 30, 3604 (1965)
55. DR. A. WANDER AG:
Neth. Appl. 6, 505,224 (Cl C 07 d), Oct 25, 1965
Swiss Appl. Apr. 24, 1964
ref.: C.A. 64, 19638h (1966)
56. FERM, R.J., RIEBSOMER, J.L.:
Chem. Reviews 54, 593 (1964)
57. PINNER, A.:
Die Imidoäther und ihre Derivate
Verlag Oppenheim, Berlin, 1892
58. BRISTOW, N.W.:
J. Chem. Soc. (London) 1957, 513
59. EUROPÄISCHES ARZNEIBUCH, Bd I/II, Kommentar
2. Auflage 1978, S. 340
60. HOUBEN-WEYL:
Methoden der organischen Chemie, Bd. 2, 4. Auflage
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1953, S. 645

61. LOEWE, H.:
Symposium über trypanocide fluoreszierende Diamidine
Erlangen am 19./20. Februar 1982
62. LOEWE, H., URBANIETZ, J.:
Arzneimittel-Forschung 24, 1927 (1974)
53. WIESEMANN, K.-H.:
Dissertation in Vorbereitung
64. KING, F.E., ACHESON, R.M.:
J. Chem. Soc. (London) 1949, 1396
65. BOGERT, M.T., WISE, L.E.:
J. Am. Chem. Soc. 32, 1494, 1498 (1910)
66. BORSCHKE, W., STACKMANN, L., MAKAROFF-SEMLJANSKI, J.:
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 49, 2222 (1916)
67. TRABERT, C.H.:
Arch. Pharm. 294, 246 (1961)
68. ROGER, R., NEILSON, D.G.:
Chem. Rev. 61, 179 (1961)
69. HASS, H.B., BENDER, M.L.:
J. Am. Chem. Soc. 71, 1767 (1949)
70. KERMACK, W.O.:
J. Chem. Soc. (London) 125, 2285 (1924)
71. RÖSNER, M., RÄTHER, W.:
Ger. Offe. 2,804,835 (Cl. CO7 D403/14)
9. Aug. 1979; Appl. 4. Febr. 1978
ref.: C.A. 92, 41942b (1980)

72. RÖSNER, M., LOEWE, H., RÄTHER, W.:
Ger. Offe. 2,711,362 (Cl. CO7 D409/O4)
21. Sept. 1978; Appl. 16. März 1977
ref.: C.A. 90, 38914x (1979)
73. MANN, U.:
Dissertation in Vorbereitung
74. BEILSTEINS HANDBUCH DER ORGANISCHEN CHEMIE, 4. Auflage
3. EW, 9/2
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1970,
S. 1405
75. PISKOV, V.B., KASPEROVICH, V.P., YAKOVLEVA, L.M.:
Khim. Geterotsikl. Soedin 1976, (8), 1112
ref.: C.A. 86, 5372h (1977)
76. LEVESQUE, G., GRESSIER, J.C., PROUST, M.:
Synthesis 1981, (12), 963
77. SÜDER, A.:
Ger. 2,822113 (Cl. CO7 B29/OO)
13. Jun. 1979; Appl. 20. May 1978
ref.: C.A. 91, 174981q (1979)
78. KINDLER, K.:
Justus Liebigs Ann. Chem. 431, 187 (1923)
79. WEINTRAUB, P.M.:
Int. J. Sulfur Chem., (Vol. 2); 1973, 321
ref.: C.A. 79, 125321 (1973)
80. WALTER, W., BODE, K.-D.:
Angewandte Chemie 78, 517 (1966)

81. LIEBERMANN, S.V., CONNOR, R., JOHNSON, J.A.,
CLEVELAND, E.A.:
Org. Synth., 5. Auflage, Coll. Vol. II,
Verlag John Wiley and Sons Inc., New York, 1948,
S. 441
82. OLIVIER, S.C.J.:
Recueil 49, 996, 999 (1930)
83. SLOTTA, K.-H., KETHUR, R.:
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 71, 335 (1938)
84. SANDMEYER, T.:
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 17, 2653 (1884)
18, 1496 (1885)
85. BAXTER, S.L., BRADSHAW, J.S.:
J. Org. Chem. 46, 831 (1981)
86. SCHEIBYE, S., PEDERSEN, B.S., LAWESSON, S.D.:
Bull. Soc. Chim. Belg. 87, 229, 299 (1978)
87. NOLAND, W.E., RUSH, K.R.:
J. Org. Chem. 31, 65 (1966)
31, 70 (1966)
88. BANCE, S., BARBER, H.J., WOOLMAN, A.M.:
J. Chem. Soc. 1943, 1
89. BARBER, H.J., SLACK, R., WIEN, R.:
Nature 151, 107 (1943)
90. HOUBEN-WEYL:
Methoden der organischen Chemie, Bd. 5/1b, 4. Auflage,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1972, S. 638 ff

91. WISLICENUS, J.:
Justus Liebigs Ann. Chem. 248, 341 (1888)
92. SCHÜRGER, G.:
Privatmitteilung
93. BGA BERLIN:
Privatmitteilung
94. KALB, L., BAYER, J.:
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 45, 2158 (1912)
95. RUMMELT, A.:
Privatmitteilung
96. BIRD, C.W.:
J. Chem. Soc. 1965, 3490
97. MURATA, T., GONDA, Y., HABASHI, K.:
Yuki Gosei Kagaku Kogai Shi 35, 61 (1977)
ref.: C.A. 87, 5530 (1977)
98. RATCHFORD, W.P.:
J. Org. Chem. 15, 326 (1950)
99. DANN, O., NICKEL, P.:
Justus Liebigs Ann. Chem. 667, 101 (1963)
100. MERCK AG:
Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papierchroma-
tographie, Darmstadt, 1970
101. NEWMAN, M.S., BODEN, H.:
J. Org. Chem. 26, 2525 (1961)

102. OTT, D.G., HAYES, F.N., HANSBURY, E., KERR, V.N.:
J. Am. Chem. Soc. 79, 5448 (1957)
103. BERGMANN, E.D., PINCHAS, S.:
J. Org. Chem. 15, 1184 (1950)
104. PORTER, Q.N., BALDAS, J.:
Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds
John Wiley and Sons
New York, London, Sidney, Toronto, 1971
105. PATAI, S. (editor):
The Chemistry of Amidines and Imidates
John Wiley and Sons, London, New York, Sidney, Toronto,
1975, S.293

L E B E N S L A U F

Schäfer Bernhard Albert

- | | |
|----------------------------|--|
| 13.03.1953 | Geboren in Kirchenthumbach/Oberpfalz als
erstes von vier Kindern der Eheleute Georg
Schäfer, Regierungsoberinspektor, und
Juliane Schäfer, geb. Bayer, Hausfrau |
| 1959 - 1963 | Besuch der Volksschule Kirchenthumbach |
| 1963 - 1972 | Besuch des math.-nat. Gymnasiums Eschenbach |
| 23.06.1972 | Abitur |
| 01.11.1972 -
28.02.1973 | Ein Semester Medizinstudium in Erlangen |
| 01.04.1973 -
30.06.1974 | Ableistung der Wehrpflicht bei der Luft-
waffe in Freising |
| 01.11.1974 -
31.07.1979 | Pharmaziestudium an der Friedrich-Alexander-
Universität in Erlangen |
| 20.07.1979 | Eheschließung mit Evita Kies aus Eschenbach |
| 01.12.1979 -
30.11.1980 | Pharmaziepraktikum in der St. Georgs-Apo-
theke in Georgensgmünd |
| 08.12.1980 | Pharmazeutische Staatsprüfung in München |
| 02.01.1981 | Approbation als Apotheker |
| ab 15.01.1981 | Doktorand und wissenschaftliche Hilfskraft
bei Prof. Dr. O. Dann am Institut für
Pharmazie und Lebensmittelchemie der Uni-
versität Erlangen-Nürnberg |
| ab 01.09.1981 | Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissen-
schaftlichen Assistenten |
| 18.10.1983 | Geburt des Sohnes Stephan |

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197